

## **ANHANG I**

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

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 96 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### *Behandlung einer HIV-1-Infektion:*

Truvada wird in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln zur Behandlung HIV-1-infizierter Erwachsener angewendet (siehe Abschnitt 5.1).

Truvada wird außerdem zur Behandlung HIV-1-infizierter Jugendlicher im Alter von 12 bis < 18 Jahren angewendet, bei denen der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist (siehe Abschnitt 5.1).

#### *Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP):*

Truvada wird in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Prä-Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen mit hohem HIV-Risiko angewendet (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

#### Dosierung

*Behandlung von HIV bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:* Eine Tablette einmal täglich.

*Prävention von HIV bei Erwachsenen:* Eine Tablette einmal täglich.

Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat stehen auch als Einzelpräparate für die Behandlung einer HIV-1-Infektion zur Verfügung, falls ein Absetzen oder eine Dosisanpassung für einen der Wirkstoffe

von Truvada notwendig ist. Bitte beachten Sie in diesem Fall die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu diesen Arzneimitteln.

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

Falls es innerhalb von 1 Stunde nach der Einnahme von Truvada zu Erbrechen kommt, sollte eine weitere Tablette eingenommen werden. Falls es später als 1 Stunde nach der Einnahme von Truvada zu Erbrechen kommt, sollte keine zweite Dosis eingenommen werden.

### Besondere Patientengruppen

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

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

#### Erwachsene mit Nierenfunktionsstörung:

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

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

	<b>Behandlung einer HIV-1-Infektion</b>	<b>Prä-Expositions-Prophylaxe</b>
Leichte Nierenfunktionsstörung (CrCl 50-80 ml/min)	Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von Truvada (siehe Abschnitt 4.4).	Begrenzte Daten aus klinischen Studien unterstützen die einmal tägliche Dosierung von Truvada bei Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer CrCl von 60–80 ml/min. Für Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer CrCl < 60 ml/min gibt es keine Daten. Daher wird die Einnahme von Truvada in dieser Population nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Mittelgradige Nierenfunktionsstörung (CrCl 30-49 ml/min)	Es wird empfohlen, Truvada alle 48 Stunden anzuwenden. Dies basiert auf der Modellierung von pharmakokinetischen Daten zu Emtricitabin und Tenofovirdisoproxilfumarat nach Einmalgabe bei nicht HIV-infizierten Probanden mit unterschiedlich ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).	Die Einnahme von Truvada wird in dieser Population nicht empfohlen.
Schwere Nierenfunktionsstörung (CrCl < 30 ml/min) und hämodialysepflichtige Patienten	Die Einnahme von Truvada wird nicht empfohlen, weil die erforderliche Dosisreduktion mit der Kombinationstablette nicht erreicht werden kann.	Die Einnahme von Truvada wird in dieser Population nicht empfohlen.

#### Kinder und Jugendliche mit Nierenfunktionsstörung:

Die Anwendung von Truvada wird bei HIV-1-infizierten Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

#### Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.2).

#### Art der Anwendung

Orale Anwendung. Truvada sollte möglichst zu einer Mahlzeit eingenommen werden.

Truvada-Tabletten können in ca. 100 ml Wasser, Orangensaft oder Traubensaft aufgelöst und dann unverzüglich eingenommen werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Anwendung von Truvada zur Prä-Expositions-Prophylaxe bei Personen mit unbekanntem oder positivem HIV-1-Status.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Allgemein

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

#### Patienten mit HIV-1-Mutationen

Die Anwendung von Truvada sollte bei antiretroviral vorbehandelten Patienten mit HIV-1-Infektion und nachgewiesener K65R-Mutation vermieden werden (siehe Abschnitt 5.1).

#### Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion

Truvada ist bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam. Der Zeitraum bis zum Eintreten des Schutzes nach Beginn der Anwendung von Truvada ist unbekannt.

Truvada sollte zur Prä-Expositions-Prophylaxe nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention einer HIV-1-Infektion im Rahmen weiterer HIV-1-Präventionsmaßnahmen angewendet werden (z. B. die regelmäßige und korrekte Verwendung eines Kondoms, Kenntnis des HIV-1-Status, regelmäßige Untersuchung auf andere sexuell übertragbare Infektionen).

#### *Risiko einer Resistenz bei unerkannter HIV-1-Infektion:*

Truvada sollte zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Ansteckung nur bei nachweislich HIV-negativen Personen angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Während der Anwendung von Truvada zur Prä-Expositions-Prophylaxe sollte der HIV-negative Befund in regelmäßigen Abständen (z. B. mindestens alle 3 Monate) mit Hilfe eines Antigen-/Antikörper-Tests bestätigt werden.

Truvada allein stellt kein vollständiges HIV-1-Behandlungsschema dar. Bei Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Truvada einnahmen, ist es zu HIV-1-Resistenzmutationen gekommen.

Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, sollte die Anwendung von Truvada um mindestens einen Monat verschoben und der negative HIV-1-Status erneut bestätigt werden, bevor eine Prä-Expositions-Prophylaxe mit Truvada begonnen wird.

#### *Bedeutung der Adhärenz:*

Personen ohne HIV-1-Infektion sollten dahingehend beraten werden, dass das empfohlene Truvada-Dosierungsschema strikt einzuhalten ist. Die Wirksamkeit von Truvada für die Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit HIV-1 ist stark von der Adhärenz abhängig, wie anhand der messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut gezeigt.

#### Patienten mit Hepatitis-B- oder -C-Virusinfektion

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

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada zur PrEP bei Patienten mit HBV- oder HCV-Infektion sind nicht erwiesen.

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

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

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

#### Lebererkrankung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada wurden bei Patienten mit vorbestehenden signifikanten Leberfunktionsstörungen nicht bestimmt. Die Pharmakokinetik von Tenofovir wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Es ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Emtricitabin wurde bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht untersucht. Aufgrund der minimalen Metabolisierung durch die Leber und des renalen Eliminationsweges von Emtricitabin ist es unwahrscheinlich, dass bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen eine Anpassung der Dosierung von Truvada erforderlich ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei HIV-1-infizierten Patienten mit vorbestehender Leberfunktionsstörung, einschließlich einer chronischen aktiven Hepatitis, kommt es unter einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) häufiger zu Veränderungen der Leberfunktion. Diese Patienten müssen gemäß der üblichen Praxis

überwacht werden. Zeigen diese Patienten Anzeichen einer Verschlimmerung der Lebererkrankung, muss eine Therapieunterbrechung oder ein Therapieabbruch erwogen werden.

### Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Erwachsenen

#### *Auswirkungen auf die Nieren*

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

#### *Überwachung der Nierenfunktion*

Es wird empfohlen, vor Beginn der Therapie einer HIV-1-Infektion oder einer Prä-Expositions-Prophylaxe mit Truvada bei allen Personen die Kreatinin-Clearance zu berechnen.

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

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

Siehe auch unter *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln* weiter unten.

#### *Kontrolle der Nierenfunktion bei HIV-1-infizierten Patienten:*

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

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

#### *Kontrolle der Nierenfunktion bei der PrEP:*

Truvada wurde bei Personen ohne HIV-1-Infektion mit einer Kreatinin-Clearance  $< 60$  ml/min nicht untersucht und wird daher in dieser Population nicht empfohlen. Bei allen Personen mit einem

Serumphosphat Spiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 60 ml/min erniedrigten Kreatinin-Clearance, die Truvada zur Prä-Expositions-Prophylaxe erhalten, sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe „Proximale Tubulopathie“ in Abschnitt 4.8). Bei Personen, bei denen die Kreatinin-Clearance auf < 60 ml/min oder der Serumphosphat Spiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada erwogen werden. Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada erwogen werden.

#### *Wirkung auf die Knochen:*

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

#### *HIV-1-Infektion:*

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

In anderen (prospektiven und Querschnitts-)Studien wurde das größte Absinken der BMD bei Patienten beobachtet, die Tenofoviridisoproxilfumarat im Rahmen eines Behandlungsschemas erhielten, das einen geboosterten Proteasehemmer beinhaltet. Bei Patienten mit Osteoporose und hohem Frakturrisiko sollten therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden.

#### *Truvada zur PrEP:*

In klinischen Studien mit Personen ohne HIV-1-Infektion wurde eine leichte Verringerung der BMD beobachtet. In einer Studie mit 498 Männern zeigte sich bei Männern, die eine tägliche Prophylaxe mit Truvada erhielten (n = 247), im Zeitraum zwischen Studienbeginn und Woche 24 eine mittlere Veränderung der BMD von -0,4 % bis -1,0 % in Hüfte, Wirbelsäule, Oberschenkelhals und Trochanter im Vergleich zum Placebo (n = 251).

### Auswirkungen auf die Nieren und Knochen bei Kindern und Jugendlichen

Langzeiteffekte der Knochen- und Nierentoxizität von Tenofoviridisoproxilfumarat sind bislang unzureichend geklärt. Darüber hinaus ist die Nierentoxizität nicht mit völliger Sicherheit reversibel. Deshalb wird ein multidisziplinärer Ansatz empfohlen, um in jedem Einzelfall Nutzen und Risiko einer Behandlung gegeneinander abzuwägen, eine geeignete Überwachung während der Behandlung zu bestimmen (einschließlich der Entscheidung zum Absetzen der Behandlung) und die Notwendigkeit einer Supplementierung zu prüfen.

#### *Auswirkungen auf die Nieren:*

In der klinischen Studie GS-US-104-0352 wurde bei HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren über renale Nebenwirkungen berichtet, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

#### *Überwachung der Nierenfunktion*

Wie bei HIV-1-infizierten Erwachsenen sollte die Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance und Serumphosphat-Konzentration) vor Beginn der Therapie bestimmt und während der Behandlung überwacht werden (siehe oben).

### *Kontrolle der Nierenfunktion*

Bei allen mit Truvada behandelten pädiatrischen Patienten mit einem bestätigten Serumphosphat Spiegel von < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) sollte die Nierenfunktion innerhalb einer Woche erneut kontrolliert werden. Dabei sollte auch eine Bestimmung des Blutzuckers, der Kaliumkonzentration im Blut sowie der Glukosekonzentration im Urin erfolgen (siehe Abschnitt 4.8 *Proximale Tubulopathie*). Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung zu entscheiden. Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Therapie mit Truvada erwogen werden.

### *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln und Risiko der Nierentoxizität*

Es gelten dieselben Empfehlungen wie für Erwachsene (siehe *Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln* weiter unten).

### *Nierenfunktionsstörung*

Die Anwendung von Truvada bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Eine Behandlung mit Truvada sollte bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung nicht begonnen werden und bei pädiatrischen Patienten, die während der Behandlung mit Truvada eine Nierenfunktionsstörung entwickeln, abgebrochen werden.

### *Auswirkungen auf die Knochen*

Tenofoviridisoproxilfumarat kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen dieser Änderungen der BMD in Verbindung mit Tenofoviridisoproxilfumarat auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind zur Zeit nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1).

Werden bei pädiatrischen Patienten Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

### Gewicht und metabolische Parameter

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

### Mitochondriale Dysfunktion nach Exposition *in utero*

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



## Immun-Reaktivierungs-Syndrom

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

## Opportunistische Infektionen

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

## Osteonekrose

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

## Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

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

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

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

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

### *Anwendung mit Ledipasvir und Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir und Velpatasvir*

Bei der gleichzeitigen Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat mit Ledipasvir/Sofosbuvir bzw. Sofosbuvir/Velpatasvir erhöhten sich nachweislich die Plasmakonzentrationen von Tenofovir, vor

allem bei einer gleichzeitigen HIV-Therapie, die Tenofoviridisoproxilfumarat und einen pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (Ritonavir oder Cobicistat) enthielt.

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

#### *Gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat und Didanosin:*

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

#### Dreifach-Nukleosid-Therapie

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

#### Ältere Personen

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

#### Sonstige Bestandteile

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

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

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Das pharmakokinetische Profil von Emtricitabin und Tenofovir im Steady State wird nicht davon beeinflusst, ob Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat 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 Tenofoviridisoproxilfumarat und anderen Arzneimitteln gering ist.

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

Truvada darf nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die Emtricitabin, Tenofoviridisoproxil (als Fumarat), Tenofovirafenamid oder andere Cytidin-Analoga, wie z. B. Lamivudin, enthalten (siehe Abschnitt 4.4). Truvada darf nicht gleichzeitig mit Adefovirdipivoxil angewendet werden.

*Didanosin*: Die gleichzeitige Anwendung von Truvada und Didanosin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 und Tabelle 2).

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

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

Weitere Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Truvada bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln sind in der nachstehenden Tabelle 2 aufgeführt, wobei „↑“ einen Anstieg bedeutet, „↓“ eine Abnahme, „↔“ keine Veränderung, „b.i.d.“ zweimal täglich und „q.d.“ einmal täglich. Wenn verfügbar, sind die 90 %-Konfidenzintervalle in Klammern angegeben.

**Tabelle 2: Wechselwirkungen zwischen Truvada bzw. seinen einzelnen Wirkstoffen und anderen Arzneimitteln**

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
<b>ANTIINFEKTIVA</b>		
<b>Antiretrovirale Arzneimittel</b>		
<b>Proteasehemmer</b>		
Atazanavir/Ritonavir/ Tenofoviridisoproxilfumarat (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % (↓ 42 bis ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28 % (↓ 50 bis ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26 % (↓ 46 bis ↑ 10)  Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir/Emtricitabin	Wechselwirkungen wurden nicht untersucht.	

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

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

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 47 % (↑ 37 bis ↑ 58) C <sub>min</sub> : ↑ 47 % (↑ 38 bis ↑ 57)	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.) <sup>1</sup>	Ledipasvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % (↓ 35 bis ↓ 18) C <sub>max</sub> : ↓ 37 % (↓ 48 bis ↓ 25)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Darunavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 48 % (↑ 34 bis ↑ 63)  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 50 % (↑ 42 bis ↑ 59) C <sub>max</sub> : ↑ 64 % (↑ 54 bis ↑ 74) C <sub>min</sub> : ↑ 59 % (↑ 49 bis ↑ 70)	Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Verabreichung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Ledipasvir/Sofosbuvir und Darunavir /Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen führen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Verabreichung mit Ledipasvir/Sofosbuvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.  Wenn keine Alternativen zur Verfügung stehen, sollte diese Kombination mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34 % (↓ 41 bis ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34 % (↓ 43 bis ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98 % (↑ 77 bis ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79 % (↑ 56 bis ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163 % (↑ 137 bis ↑ 197)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 31 bis ↑ 50) C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 91 % (↑ 74 bis ↑ 110)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten Tenofovir-assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup> AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 65 % (↑ 59 bis ↑ 71) C<sub>max</sub>: ↑ 61 % (↑ 51 bis ↑ 72) C<sub>min</sub>: ↑ 115 % (↑ 105 bis ↑ 126)</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>



Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 % (↑ 37 bis ↑ 49)</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % (↑ 123 bis ↑ 164) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 41 bis ↑ 71) C<sub>min</sub>: ↑ 301 % (↑ 257 bis ↑ 350)</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 20 bis ↑ 61)</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 29 % (↑ 15 bis ↑ 44)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 43 bis ↑ 68) C<sub>min</sub>: ↑ 39 % (↑ 31 bis ↑ 48)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Atazanavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % (↓ 34 bis ↓ 20) C<sub>max</sub>: ↓ 38 % (↓ 46 bis ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 24 % (↓ 35 bis ↓ 11) C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39 % (↑ 33 bis ↑ 44) C<sub>max</sub>: ↑ 55 % (↑ 45 bis ↑ 66) C<sub>min</sub>: ↑ 52 % (↑ 45 bis ↑ 59)</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Darunavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % (↓ 36 bis ↓ 22) C<sub>max</sub>: ↓ 41 % (↓ 51 bis ↓ 29)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 30 % (↓ 41 bis ↓ 17) C<sub>min</sub>: ↑ 63 % (↑ 43 bis ↑ 85)</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 42 % (↑ 27 bis ↑ 57) C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Erhöhte Plasmakonzentrationen von Tenofovir, bedingt durch eine gleichzeitige Anwendung von Tenofoviridisoproxilfumarat, Sofosbuvir/Velpatasvir und Lopinavir/Ritonavir können verstärkt zu mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierten unerwünschten Ereignissen, einschließlich Nierenfunktionsstörungen, führen. Die Unbedenklichkeit von Tenofoviridisoproxilfumarat bei Anwendung mit Sofosbuvir/Velpatasvir und einem pharmakokinetischen Wirkungsverstärker (z. B. Ritonavir oder Cobicistat) wurde nicht bestätigt.</p> <p>Diese Kombination sollte mit Vorsicht und unter engmaschiger Überwachung der Nierenfunktion angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Raltegravir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 21 % (↓ 58 bis ↑ 48)</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 bis ↑ 45) C<sub>max</sub>: ↑ 46 % (↑ 39 bis ↑ 54) C<sub>min</sub>: ↑ 70 % (↑ 61 bis ↑ 79)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38 % (↑ 14 bis ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % (↓ 61 bis ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47 % (↓ 57 bis ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57 % (↓ 64 bis ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % (↑ 68 bis ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77 % (↑ 53 bis ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121 % (↑ 100 bis ↑ 143)</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und Efavirenz ist davon auszugehen, dass die Plasmakonzentrationen von Velpatasvir absinken. Die gleichzeitige Anwendung von Sofosbuvir/Velpatasvir und efavirenzhaltigen Therapien wird nicht empfohlen.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxilfumarat (200 mg/25 mg/300 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40 % (↑ 34 bis ↑ 46) C<sub>max</sub>: ↑ 44 % (↑ 33 bis ↑ 55) C<sub>min</sub>: ↑ 84 % (↑ 76 bis ↑ 92)</p>	Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen. Höhere Tenofovir-Konzentrationen könnten mit Tenofoviridisoproxilfumarat assoziierte unerwünschte Ereignisse, darunter Nierenfunktionsstörungen, verstärken. Die Nierenfunktion sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19 % (↓ 40 bis ↑ 10)  GS-331007 <sup>2</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23 % (↓ 30 bis ↑ 16)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Emtricitabin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 25 % (↑ 8 bis ↑ 45) C <sub>min</sub> : ↔	Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig.
Ribavirin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Ribavirin: AUC: ↑ 26 % (↑ 20 bis ↑ 32) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 11 bis ↑ 1) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Ribavirin ist nicht erforderlich.
<b>Virostatika gegen das Herpesvirus</b>		
Famciclovir/Emtricitabin	Famciclovir: AUC: ↓ 9 % (↓ 16 bis ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 7 % (↓ 22 bis ↑ 11) C <sub>min</sub> : nicht untersucht  Emtricitabin: AUC: ↓ 7 % (↓ 13 bis ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 20 bis ↑ 1) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Famciclovir ist nicht erforderlich.
<b>Antimykobakterielle Substanzen</b>		
Rifampicin/Tenofoviridisoproxilfumarat	Tenofovir: AUC: ↓ 12 % (↓ 16 bis ↓ 8) C <sub>max</sub> : ↓ 16 % (↓ 22 bis ↓ 10) C <sub>min</sub> : ↓ 15 % (↓ 12 bis ↓ 9)	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
<b>ORALE KONTRAZEPTIVA</b>		
Norgestimat/Ethinylestradiol/Tenofoviridisoproxilfumarat	Norgestimat: AUC: ↓ 4 % (↓ 32 bis ↑ 34) C <sub>max</sub> : ↓ 5 % (↓ 27 bis ↑ 24) C <sub>min</sub> : nicht untersucht  Ethinylestradiol: AUC: ↓ 4 % (↓ 9 bis ↑ 0) C <sub>max</sub> : ↓ 6 % (↓ 13 bis ↑ 0) C <sub>min</sub> : ↓ 2 % (↓ 9 bis ↑ 6)	Eine Dosisanpassung von Norgestimat/Ethinylestradiol ist nicht erforderlich.

Arzneimittel nach Anwendungsgebieten	Auswirkungen auf die Wirkstoffkonzentration Mittlere prozentuale Veränderung der AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> mit 90 %-Konfidenzintervall, sofern verfügbar (Mechanismus)	Empfehlung zur gleichzeitigen Anwendung mit Truvada (Emtricitabin 200 mg, Tenofoviridisoproxilfumarat 300 mg)
<b>IMMUNSUPPRESSIVA</b>		
Tacrolimus/ Tenofoviridisoproxilfumarat/ Emtricitabin	Tacrolimus: AUC: ↑ 4 % (↓ 3 bis ↑ 11) C <sub>max</sub> : ↑ 3 % (↓ 3 bis ↑ 9) C <sub>min</sub> : nicht zutreffend Emtricitabin: AUC: ↓ 5 % (↓ 9 bis ↓ 1) C <sub>max</sub> : ↓ 11 % (↓ 17 bis ↓ 5) C <sub>min</sub> : nicht untersucht  Tenofovir: AUC: ↑ 6 % (↓ 1 bis ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 13 % (↑ 1 bis ↑ 27) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Tacrolimus ist nicht erforderlich.
<b>NARKOTIKA/ANALGETIKA</b>		
Methadon/ Tenofoviridisoproxilfumarat	Methadon: AUC: ↑ 5 % (↓ 2 bis ↑ 13) C <sub>max</sub> : ↑ 5 % (↓ 3 bis ↑ 14) C <sub>min</sub> : nicht untersucht	Eine Dosisanpassung von Methadon ist nicht erforderlich.

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

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

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

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

### Stillzeit

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

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

### Fertilität

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



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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung zum Sicherheitsprofil

*HIV-1-Infektion:* Die in einer nicht-verblindeten, randomisierten klinischen Studie bei Erwachsenen (GS-01-934, siehe Abschnitt 5.1) am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen, für die ein Zusammenhang mit Emtricitabin und/oder Tenofoviridisoproxilfumarat als möglich oder wahrscheinlich erachtet wurde, waren Übelkeit (12 %) und Diarrhoe (7 %). Das Sicherheitsprofil von Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in dieser Studie stimmte mit früheren Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen überein, wenn diese jeweils mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen angewendet wurden.

*Prä-Expositions-Prophylaxe:* In zwei randomisierten, placebokontrollierten Studien (iPrEx, Partners PrEP), in denen 2.830 nicht HIV-1-infizierte Erwachsene Truvada einmal täglich zur Prä-Expositions-Prophylaxe erhielten, wurden keine neuen Nebenwirkungen von Truvada festgestellt. Der Medianwert des Nachbeobachtungszeitraums der Studienteilnehmer lag bei 71 Wochen bzw. 87 Wochen. Die in der iPrEx-Studie in der Truvada-Gruppe am häufigsten beobachtete Nebenwirkung war Kopfschmerz (1 %).

##### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

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

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

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

Häufigkeit	Emtricitabin	Tenofovirdisoproxilfumarat
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:</i>		
Sehr häufig:	Diarrhoe, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Erhöhte Amylase-Werte, einschließlich erhöhter Pankreas-Amylase, erhöhte Serum-Lipase-Werte, Erbrechen, Bauchschmerzen, Verdauungsstörungen	Bauchschmerzen, Völlegefühl, Flatulenz
Gelegentlich:		Pankreatitis
<i>Leber- und Gallenerkrankungen:</i>		
Häufig:	Erhöhte Serum-Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder erhöhte Serum-Alanin-Aminotransferase (ALT), Hyperbilirubinämie	erhöhte Transaminasen
Selten:		Hepatoesteatose, Hepatitis
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:</i>		
Sehr häufig:		Hautausschlag
Häufig:	Vesikulobullöser Hautausschlag, pustulöser Hautausschlag, makulopapulärer Hautausschlag, Hautausschlag, Pruritus, Urtikaria, Verfärbung der Haut (verstärkte Pigmentierung) <sup>2</sup>	
Gelegentlich:	Angioödem <sup>3</sup>	
Selten:		Angioödem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:</i>		
Sehr häufig:	erhöhte Kreatinkinase	
Gelegentlich:		Rhabdomyolyse <sup>1</sup> , Muskelschwäche <sup>1</sup>
Selten:		Osteomalazie (sich äußernd durch Knochenschmerzen und selten beitragend zu Frakturen) <sup>1,3</sup> , Myopathie <sup>1</sup>
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege:</i>		
Gelegentlich:		Erhöhter Kreatininwert, Proteinurie, proximale renale Tubulopathie einschließlich Fanconi-Syndrom
Selten:		(Akutes oder chronisches) Nierenversagen, akute tubuläre Nekrose, Nephritis (einschließlich akuter interstitieller Nephritis) <sup>3</sup> , nephrogener Diabetes insipidus
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:</i>		
Sehr häufig:		Asthenie
Häufig:	Schmerzen, Asthenie	

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

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

<sup>3</sup> Diese Nebenwirkung wurde im Rahmen der Überwachung nach der Markteinführung gemeldet. Weder in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien, in denen Emtricitabin bei HIV-infizierten Erwachsenen oder Kindern untersucht wurde, noch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien mit Tenofovirdisoproxilfumarat, noch in dem sogenannten Expanded Access Programm für Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat behandelt wurden (n = 7.319).

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Nierenfunktionsstörungen:* Da Truvada Nierenschäden hervorrufen kann, wird die Überwachung der Nierenfunktion empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). In der Regel klang eine proximale renale Tubulopathie nach dem Absetzen von Tenofovirdisoproxilfumarat ab oder verbesserte sich. Allerdings

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

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

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

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

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

### Kinder und Jugendliche

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Emtricitabin basiert auf den Erkenntnissen aus drei pädiatrischen Studien (n = 169), in denen nicht vorbehandelte (n = 123) und vorbehandelte (n = 46) pädiatrische HIV-infizierte Patienten im Alter von 4 Monaten bis zu 18 Jahren Emtricitabin in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhielten. Zusätzlich zu den Nebenwirkungen, die bei Erwachsenen berichtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen*), wurden folgende Nebenwirkungen häufiger bei pädiatrischen Patienten beobachtet: Anämie trat häufig (9,5 %) und Verfärbung der Haut sehr häufig (31,8 %) auf.

Die Beurteilung der Nebenwirkungen von Tenofoviridisoproxilfumarat basiert auf zwei randomisierten Studien (GS-US-104-0321 und GS-US-104-0352) bei 184 HIV-1-infizierten pädiatrischen Patienten (im Alter von 2 bis < 18 Jahren), die über 48 Wochen eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 93) oder Placebo/einem aktiven Vergleichs Arzneimittel (n = 91) in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1). Die Nebenwirkungen, die bei den mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelten pädiatrischen Patienten beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die in klinischen Studien zu Tenofoviridisoproxilfumarat bei Erwachsenen beobachtet wurden (siehe Abschnitt 4.8 *Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen* und 5.1).

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei HIV-1-infizierten Jugendlichen (im Alter von 12 bis < 18 Jahren) waren die BMD Z-Scores der Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, niedriger als die der Patienten, die mit Placebo behandelt wurden. Bei HIV-1-infizierten Kindern (im Alter von 2 bis 15 Jahren) waren die BMD Z-Scores der Patienten, die zu Tenofoviridisoproxilfumarat wechselten, niedriger als die der Patienten, die ihre Stavudin- oder Zidovudin-haltige Therapie beibehielten (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 pädiatrischen Patienten (medianes Alter 7 Jahre, Altersspanne 2 bis 15 Jahre), die mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden (mediane

Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 313 Wochen), die Studie aufgrund von Nebenwirkungen, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren, ab. Sieben Patienten hatten eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zwischen 70 und 90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Darunter waren zwei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Abnahme der geschätzten GFR während der Behandlung, die sich nach dem Absetzen von Tenofoviridisoproxilfumarat verbesserte.

#### Sonstige besondere Populationen

*Personen mit Nierenfunktionsstörungen:* Da Tenofoviridisoproxilfumarat nierentoxisch wirken kann, wird eine engmaschige Überwachung der Nierenfunktion bei allen Erwachsenen mit Nierenfunktionsstörungen empfohlen, die Truvada anwenden (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2). Die Anwendung von Truvada wird bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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

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

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

### **4.9 Überdosierung**

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

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

#### Wirkmechanismus

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

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

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

#### Antivirale Aktivität *in vitro*

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

#### Resistenz

*In vitro*: *In vitro* und bei einigen HIV-1-infizierten Patienten wurden Resistenzen beschrieben – bei Emtricitabin aufgrund der Entwicklung der M184V/I-Mutation oder bei Tenofovir aufgrund der Entwicklung der K65R-Mutation. Emtricitabin-resistente Viren mit der M184V/I-Mutation waren kreuzresistent gegenüber Lamivudin, blieben aber empfindlich gegenüber Didanosin, Stavudin, Tenofovir und Zidovudin. Die K65R-Mutation kann auch durch Abacavir oder Didanosin selektiert werden und vermindert die Empfindlichkeit gegenüber diesen Substanzen sowie gegenüber Lamivudin, Emtricitabin und Tenofovir. Die Anwendung von Tenofovirdisoproxilfumarat ist bei Patienten, deren HIV-1 eine K65R-Mutation zeigt, zu vermeiden. Außerdem wurde durch Tenofovir eine K70E-Substitution in der HIV-1-Reversen Transkriptase selektiert, was zu einer geringfügig verminderten Empfindlichkeit gegenüber Abacavir, Emtricitabin, Lamivudin und Tenofovir führt. HIV-1, das drei oder mehr Thymidin-Analoga-assoziierte-Mutationen (TAMs) exprimiert, darunter auch entweder die M41L-Mutation oder die L210W-Mutation der Reversen Transkriptase, weist eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Tenofovirdisoproxilfumarat auf.

*In vivo – HIV-1-Behandlung*: Im Rahmen einer nicht verblindeten klinischen Studie (GS-01-934) mit antiretroviral nicht vorbehandelten Patienten wurde bei allen Patienten mit einem bestätigten HIV-RNA-Wert > 400 Kopien/ml in Woche 48, 96 oder 144 oder bei vorzeitigem Studienabbruch eine Genotypisierung durchgeführt. Die Ergebnisse in Woche 144:

- Die M184V/I-Mutation wurde bei 2 von 19 (10,5 %) analysierten Virusisolaten von Patienten aus der mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat/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/Tenofovirdisoproxilfumarat-Gruppe mit der Lamivudin/Zidovudin-Gruppe bei allen Patienten).
- Keines der untersuchten Virusisolate zeigte die K65R- oder die K70E-Mutation.
- Eine genotypische Resistenz gegenüber Efavirenz, hauptsächlich die K103N-Mutation, entwickelte sich bei Viren von 13 von 19 (68 %) Patienten der Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat/Efavirenz-Gruppe und bei Viren von 21 von 29 (72 %) Patienten der Vergleichsgruppe.

*In vivo – Prä-Expositions-Prophylaxe:* Plasmaproben aus 2 klinischen Studien (iPrEx und Partners PrEP) mit Studienteilnehmern ohne HIV-1-Infektion wurden auf 4 HIV-1-Varianten untersucht, die Aminosäuresubstitutionen exprimieren (d. h. K65R, K70E, M184V und M184I), welche potenziell zu einer Resistenz gegen Tenofovir oder Emtricitabin führen können. In der klinischen iPrEx-Studie wurden zum Zeitpunkt der Serokonversion bei Studienteilnehmern, die sich nach der Aufnahme in die Studie mit HIV-1 infizierten, keine HIV-1-Varianten nachgewiesen, die K65R, K70E, M184V oder M184I exprimierten. Bei 3 von 10 Studienteilnehmern, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine akute HIV-Infektion hatten, wurden M184I- und M184V-Mutationen des HI-Virus nachgewiesen. Davon betroffen waren 2 der 2 Studienteilnehmer in der Truvada-Gruppe und 1 von 8 Studienteilnehmer in der Placebogruppe.

In der klinischen Partners-PrEP-Studie wurden zum Zeitpunkt der Serokonversion bei Studienteilnehmern, die sich während der Studie mit HIV-1 infizierten, keine HIV-1-Varianten nachgewiesen, die K65R, K70E, M184V oder M184I exprimierten. Vierzehn Personen hatten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine akute HIV-Infektion. Bei 2 von diesen wurden Resistenzmutation des HI-Virus nachgewiesen: bei 1 der 5 Teilnehmer in der Gruppe mit 245 mg Tenofoviridisoproxil (als Fumarat) die K65R-Mutation und bei 1 der 3 Teilnehmer in der Gruppe mit Truvada die M184V-Mutation (verbunden mit einer Resistenz gegen Emtricitabin).

### Klinische Daten

*Behandlung einer HIV-1-Infektion:* In einer nicht verblindeten, randomisierten klinischen Studie (GS-01-934) erhielten antiretroviral nicht vorbehandelte erwachsene HIV-1-infizierte Patienten entweder einmal täglich eine Therapie mit Emtricitabin, Tenofoviridisoproxilfumarat und Efavirenz (n = 255) oder zweimal täglich eine Fixkombination aus Lamivudin und Zidovudin plus einmal täglich Efavirenz (n = 254). Die Patienten des Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat Behandlungsarms erhielten von Woche 96 bis Woche 144 Truvada und Efavirenz. Beide randomisierten Behandlungsgruppen zeigten zu Beginn ähnliche mediane HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen (5,02 und 5,00 log<sub>10</sub> Kopien/ml) sowie CD4-Zellzahlen (233 und 241 Zellen/mm<sup>3</sup>). Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit in dieser Studie war das Erreichen und Beibehalten einer bestätigten HIV-1-RNA-Konzentration von < 400 Kopien/ml über 48 Wochen. Die sekundäre Analyse der Wirksamkeit über 144 Wochen schloss den Anteil an Patienten mit HIV-1-RNA-Konzentrationen < 400 oder < 50 Kopien/ml und Veränderungen des Ausgangswertes der CD4-Zellzahl mit ein.

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

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

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

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

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

a: Van Elteren Test

In einer randomisierten klinischen Studie (M02-418) wurden 190 antiretroviral nicht vorbehandelte, erwachsene Patienten einmal täglich mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat in Kombination mit Lopinavir/Ritonavir einmal oder zweimal täglich behandelt. Nach 48 Wochen lagen die HIV-1-RNA-Werte bei 70 % der Patienten, die einmal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten und bei 64 % der Patienten, die zweimal täglich Lopinavir und Ritonavir erhalten hatten, unterhalb von 50 Kopien/ml. Der mittlere Anstieg der CD4-Zellzahl gegenüber dem Ausgangswert betrug +185 Zellen/mm<sup>3</sup> und +196 Zellen/mm<sup>3</sup>.

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

*Prä-Expositions-Prophylaxe:* Die iPrEx-Studie (CO-US-104-0288) untersuchte Truvada oder Placebo bei 2.499 nicht HIV-1-infizierten Männern (oder Transgender-Frauen), die Geschlechtsverkehr mit Männern haben und als Personen mit einem hohen Risiko für eine HIV-Infektion angesehen wurden. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 4.237 Personenjahren nachverfolgt. Die Ausgansmerkmale sind in der Tabelle 5 zusammengefasst.

**Tabelle 5: Studienpopulation der Studie CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo (n = 1.248)</b>	<b>Truvada (n = 1.251)</b>
<b>Alter (J), Mittelwert (SD)</b>	27 (8,5)	27 (8,6)
<b>Ethnizität, N (%)</b>		
Schwarz/afroamerikanisch	97 (8)	117 (9)
Weiß	208 (17)	223 (18)
Gemischt/Sonstige	878 (70)	849 (68)
Asiatisch	65 (5)	62 (5)
<b>Hispanisch/lateinamerikanisch, N (%)</b>	906 (73)	900 (72)
<b>Sexuelle Risikofaktoren zum Zeitpunkt des Screenings</b>		
Anzahl der Partner in den vorangegangenen 12 Wochen, Mittelwert (SD)	18 (43)	18 (35)
URAI in den vorangegangenen 12 Wochen, N (%)	753 (60)	732 (59)
URAI mit HIV-positivem Partner (oder mit unbekanntem Status) in den vorangegangenen 6 Monaten, N (%)	1.009 (81)	992 (79)
Beteiligung an „Transactional sex“ in den letzten 6 Monaten, N (%)	510 (41)	517 (41)
Bekannte HIV-positive Partner in den letzten 6 Monaten, N (%)	32 (3)	23 (2)
Syphilis-Seroreaktivität, N (%)	162/1.239 (13)	164/1.240 (13)
Seruminfektion mit Herpes-simplex-Virus Typ 2, N (%)	430/1.243 (35)	458/1.241 (37)
Nachweis von Leukozytenesterase im Urin, N (%)	22 (2)	23 (2)

URAI = unprotected receptive anal intercourse (Ungeschützter rezeptiver Analverkehr)

Die Inzidenzen einer HIV-Serokonversion insgesamt und in der Untergruppe mit berichtetem ungeschützten rezeptiven Analverkehr ist in Tabelle 6 dargestellt. Die Wirksamkeit korrelierte eng mit der Adhärenz; dies wurde in einer Fallkontrollstudie anhand des Nachweises der plasmatischen oder intrazellulären Wirkstoffspiegel bestimmt (Tabelle 7).

**Tabelle 6: Wirksamkeit in der Studie CO-US-104-0288 (iPrEx)**

	<b>Placebo</b>	<b>Truvada</b>	<b>p-Wert<sup>a, b</sup></b>
<b>mITT-Analyse</b>			
Serokonversionen/N	83/1.217	48/1.224	0,002
Relative Risikoreduktion (95 %-KI) <sup>b</sup>	42 % (18 %; 60 %)		
<b>URAI in den 12 Wochen vor dem Screening, mITT-Analyse</b>			
Serokonversionen/N	72/753	34/732	0,0349
Relative Risikoreduktion (95 %-KI) <sup>b</sup>	52 % (28 %; 68 %)		

<sup>a</sup> p-Werte laut Log-Rang-Test. Die p-Werte für URAI beziehen sich auf die Nullhypothese von Unterschieden bei der Wirksamkeit zwischen den Subgruppen (URAI vs. kein URAI).

<sup>b</sup> Die relative Risikoreduktion wurde für die mITT-Population berechnet, basierend auf der Serokonversion-Inzidenz, d. h. nach der Baseline auftretend und im Rahmen der ersten Visite nach Behandlung (etwa 1 Monat nach der letzten Ausgabe der Studienmedikation) erfasst.

**Tabelle 7: Wirksamkeit und Adhärenz in der Studie CO-US-104-0288 (iPrEx, gematchte Fallkontrollanalyse)**

<b>Kohorte</b>	<b>Wirkstoff nachgewiesen</b>	<b>Wirkstoff nicht nachgewiesen</b>	<b>Relative Risikoreduktion (2-seitiges 95 %-KI)<sup>a</sup></b>
HIV-positive Studienteilnehmer	4 (8 %)	44 (92 %)	94 % (78 %; 99 %)
HIV-negative gematchte Studienteilnehmer	63 (44 %)	81 (56 %)	—

<sup>a</sup> Die relative Risikoreduktion wurde anhand der Serokonversion-Inzidenz (nach Baseline) im Rahmen der doppelblinden Behandlungsphase und während der 8-wöchigen Verlaufsbeobachtung berechnet. Es wurden nur Proben von Studienteilnehmer ausgewertet, die randomisiert Truvada erhalten hatten, um die TDF-DP-Wirkstoffspiegel im Plasma oder intrazellulär nachzuweisen.

In der klinischen Partners-PrEP-Studie (CO-US-104-0380) wurden Truvada, 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) und Placebo bei 4.758 nicht HIV-1-infizierten Studienteilnehmern



aus Kenia oder Uganda in serodiskordanten heterosexuellen Partnerschaften untersucht. Die Studienteilnehmer wurden über einen Zeitraum von 7.830 Personenjahren nachverfolgt. Die Ausgangsmerkmale sind in der Tabelle 8 zusammengefasst.

**Tabelle 8: Studienpopulation der Studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo (n = 1.584)</b>	<b>245 mg Tenofovir- disoproxil (als Fumarat) (n = 1.584)</b>	<b>Truvada (n = 1.579)</b>
<b>Alter (J), Medianwert (Q1, Q3)</b>	34 (28; 40)	33 (28; 39)	33 (28; 40)
<b>Geschlecht, N (%)</b>			
Männlich	963 (61)	986 (62)	1.013 (64)
Weiblich	621 (39)	598 (38)	566 (36)
<b>Wichtige Paarmerkmale, N (%) oder Medianwert (Q1, Q3)</b>			
Verheiratet mit Studienpartner	1.552 (98)	1.543 (97)	1.540 (98)
Jahre des Zusammenlebens mit Studienpartner	7,1 (3,0; 14,0)	7,0 (3,0; 13,5)	7,1 (3,0; 14,0)
Jahre der Kenntnis des diskordanten Status	0,4 (0,1; 2,0)	0,5 (0,1; 2,0)	0,4 (0,1; 2,0)

Die Inzidenz der HIV-Serokonversion ist in Tabelle 9 dargestellt. Die Rate der HIV-1-Serokonversion bei Männern betrug 0,24/100 Personenjahren der Truvada-Exposition und bei Frauen 0,95/100 Personenjahre der Truvada-Exposition. Die Wirksamkeit korrelierte eng mit der Adhärenz; dies wurde anhand des Nachweises der plasmatischen oder intrazellulären Wirkstoffspiegel bestimmt. Die Wirksamkeit war besser bei Teilnehmern einer Teilstudie, die eine aktive Beratung zur Adhärenz erhielten (siehe Tabelle 10).

**Tabelle 9: Wirksamkeit in der Studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

	<b>Placebo</b>	<b>245 mg Tenofovir- disoproxil (als Fumarat)</b>	<b>Truvada</b>
<b>Serokonversionen/N<sup>a</sup></b>	52/1.578	17/1.579	13/1.576
<b>Inzidenz pro 100 Personenjahren (95 %-KI)</b>	1,99 (1,49; 2,62)	0,65 (0,38; 1,05)	0,50 (0,27; 0,85)
<b>Relative Risikoreduktion (95 %-KI)</b>	—	67 % (44 %; 81 %)	75 % (55 %; 87 %)

<sup>a</sup> Die relative Risikoreduktion wurde für die mITT-Kohorte anhand der Serokonversion-Inzidenz (nach Baseline) berechnet. Die Vergleiche für die aktiven Studiengruppen wurden vs. Placebo durchgeführt.

**Tabelle 10: Wirksamkeit und Adhärenz in der Studie CO-US-104-0380 (Partners PrEP)**

<b>Quantifizierung der Studienmedikation</b>	<b>Anzahl mit Nachweis von Tenofovir/Proben insgesamt (%)</b>		<b>Risikoeinschätzung für HIV-1-Schutz: Nachweis vs. Kein Nachweis von Tenofovir</b>	
	<b>Fall</b>	<b>Kohorte</b>	<b>Relative Risiko- reduktion (95 %-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
FTC/TDF-Gruppe <sup>a</sup>	3/12 (25 %)	375/465 (81 %)	90 % (56 %; 98 %)	0,002
TDF-Gruppe <sup>a</sup>	6/17 (35 %)	363/437 (83 %)	86 % (67 %; 95 %)	< 0,001
<b>Adhärenz-Teilstudie</b>	<b>Teilnehmer der Adhärenz-Teilstudie<sup>b</sup></b>		<b>Relative Risiko- reduktion (95 %-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>Placebo</b>	<b>245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat)+Truvada</b>		
Serokonversionen/N <sup>b</sup>	14/404 (3,5 %)	0/745 (0 %)	100 % (87 %; 100 %)	< 0,001

<sup>a</sup> „Fall“ = HIV-Serokonverter; „Kohorte“ = 100 randomisierte Studienteilnehmer aus den Gruppen mit 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) und Truvada. Nur Fall- oder Kohorte-Proben von Studienteilnehmern, die randomisiert 245 mg Tenofovirdisoproxil (als Fumarat) oder Truvada zugeteilt wurden, wurden auf Tenofovir-Plasmaspiegel untersucht.

<sup>b</sup> Teilstudienteilnehmer wurden aktiv überwacht, z. B. durch unangekündigte Besuche zuhause und Überprüfung der Tablettenzahlen, und im Hinblick auf eine Verbesserung der Adhärenz beraten.

## Kinder und Jugendliche

Es wurden keine klinischen Studien zu Truvada bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Truvada wurde in Studien belegt, die mit Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat als Einzelwirkstoffe durchgeführt wurden.

### *Studien zu Emtricitabin*

Bei Kindern und Kleinkindern ab 4 Monaten, die Emtricitabin einnahmen, wurde die HIV-1-RNA im Plasma über 48 Wochen bei einem Großteil der Patienten unter die Nachweisgrenze gesenkt bzw. blieb unter der Nachweisgrenze (89 % erreichten  $\leq 400$  Kopien/ml und 77 % erreichten  $\leq 50$  Kopien/ml).

### *Studien zu Tenofoviridisoproxilfumarat*

In Studie GS-US-104-0321 wurden 87 HIV-1-infizierte vorbehandelte Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 45) oder Placebo (n = 42) in Kombination mit einer optimierten Basistherapie (OBR, *optimised background regimen*) über 48 Wochen behandelt. Aufgrund von Einschränkungen der Studie wurde ein Nutzen von Tenofoviridisoproxilfumarat gegenüber Placebo auf der Basis der HIV-1-RNA-Plasmakonzentrationen in Woche 24 nicht gezeigt. Anhand der Extrapolation der Daten von Erwachsenen und den vergleichenden pharmakokinetischen Daten ist jedoch ein Nutzen für Jugendliche zu erwarten (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Placebo erhielten, betrug zu Studienbeginn der mittlere BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule -1,004 bzw. -0,809 und der mittlere Ganzkörper-BMD Z-Score -0,866 bzw. -0,584. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der doppelblinden Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe -0,215 bzw. -0,165 in der Placebo-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,254 bzw. -0,179. Verglichen mit der Placebo-Gruppe war die mittlere Zunahme der BMD in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe geringer. In Woche 48 hatten sechs Jugendliche in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und ein Jugendlicher in der Placebo-Gruppe eine signifikante Abnahme der BMD der Lendenwirbelsäule (definiert als eine Abnahme > 4 %). Bei 28 Patienten, die eine 96-wöchige Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, verminderte sich der BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule um -0,341 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,458.

In der Studie GS-US-104-0352 wurden 97 vorbehandelte Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren mit stabiler virologischer Suppression unter Stavudin- oder Zidovudin-haltigen Therapien randomisiert und entweder einem Ersatz von Stavudin oder Zidovudin durch Tenofoviridisoproxilfumarat (n = 48) oder einer Beibehaltung der ursprünglichen Therapie (n = 49) über 48 Wochen zugeteilt. In Woche 48 wiesen 83 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 92 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf. Der Unterschied im Anteil der Patienten, die in Woche 48 eine Konzentration von < 400 Kopien/ml aufwiesen, war hauptsächlich durch den höheren Anteil an Therapieabbrüchen in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe bedingt. Nach Ausschluss fehlender Daten wiesen 91 % der Patienten in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und 94 % der Patienten in der Stavudin- oder Zidovudin-Gruppe in Woche 48 HIV-1-RNA-Konzentrationen von < 400 Kopien/ml auf.

Bei pädiatrischen Patienten wurde eine Abnahme der BMD beobachtet. Bei den Patienten, die eine Behandlung mit Tenofoviridisoproxilfumarat oder Stavudin/Zidovudin erhielten, betrug der durchschnittliche BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule zu Studienbeginn -1,034 bzw. -0,498 und der durchschnittliche Ganzkörper-BMD Z-Score -0,471 bzw. -0,386. Die durchschnittliche Änderung in Woche 48 (Ende der randomisierten Phase) betrug für den BMD Z-Score der Lendenwirbelsäule in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe 0,032 bzw. 0,087 in der Stavudin/Zidovudin-Gruppe und für den Ganzkörper-BMD Z-Score -0,184 bzw. -0,027. Die mittlere Knochenzunahme an der Lendenwirbelsäule war in Woche 48 zwischen der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und der Stavudin/Zidovudin-Gruppe ähnlich. Die Gesamtknochenzunahme war in der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe geringer als in der Gruppe, die mit Stavudin oder Zidovudin

behandelt worden war. Ein Patient der Tenofoviridisoproxilfumarat-Gruppe und keiner der mit Stavudin oder Zidovudin behandelten Patienten wies in Woche 48 eine signifikante (> 4 %) Abnahme der BMD an der Lendenwirbelsäule auf. Bei den 64 Patienten, die 96 Wochen lang Tenofoviridisoproxilfumarat erhielten, nahm der BMD Z-Score an der Lendenwirbelsäule um -0,012 und der Ganzkörper-BMD Z-Score um -0,338 ab. Die BMD Z-Scores wurden nicht nach Körpergröße und -gewicht adjustiert.

In der Studie GS-US-104-0352 brachen 4 von 89 pädiatrischen Patienten, die mit Tenofoviridisoproxilfumarat behandelt wurden, die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab, die mit einer proximalen renalen Tubulopathie zu vereinbaren waren (mediane Exposition gegenüber Tenofoviridisoproxilfumarat: 104 Wochen).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Truvada bei Kindern im Alter von unter 12 Jahren in der Behandlung einer HIV-1-Infektion ist nicht erwiesen. Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Truvada eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Prä-Expositions-Prophylaxe gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

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

### Verteilung

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

### Biotransformation

Emtricitabin wird nur in geringem Umfang metabolisiert. Die Biotransformation von Emtricitabin umfasst die Oxidation des Thiol-Anteils zu 3'-Sulfoxid-Diastereomeren (ca. 9 % der Dosis) sowie die Konjugation mit Glucuronsäure zum 2'-O-Glucuronid (ca. 4 % der Dosis). *In-vitro*-Untersuchungen haben gezeigt, dass weder Tenofoviridisoproxilfumarat noch Tenofovir ein Substrat für CYP450-Enzyme ist. Weder Emtricitabin noch Tenofovir hemmten *in vitro* die Metabolisierung von Arzneimitteln, die von einem der wichtigen humanen CYP450-Isoenzyme, die an der Biotransformation von Arzneimitteln beteiligt sind, vermittelt wird. Emtricitabin hemmte auch nicht das für die Glucuronidierung verantwortliche Enzym Uridin-5'-Diphosphoglucuronyl-Transferase.

## Elimination

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

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

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

## Nierenfunktionsstörung

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

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

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

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

Die Pharmakokinetik von Emtricitabin und Tenofovir wurde bei Kindern und Jugendlichen mit Nierenfunktionsstörung nicht untersucht. Es sind keine Daten zu Dosierungsempfehlungen verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

### Leberfunktionsstörung

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Truvada wurden nicht bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung geprüft.

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

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

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

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

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

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

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Tablettenkern:*

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

*Tablettenfilm:*

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

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

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

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

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

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

Die folgenden Packungsgrößen sind verfügbar: Umkartons mit 1 Flasche, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

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

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

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

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

## **10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

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



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

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

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

**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**

Der Inhaber dieser Genehmigung für das Inverkehrbringen muss die Europäische Kommission über die Pläne für das Inverkehrbringen des im Rahmen dieser Entscheidung genehmigten Arzneimittels informieren.

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen verpflichtet sich sicherzustellen, dass alle Ärzte, die Truvada wahrscheinlich verschreiben/anwenden werden, ein Informationsset für Ärzte erhalten, das die Fachinformation sowie eine entsprechende Informationsbroschüre beinhaltet:

- Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV
- Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV bei Kindern und Jugendlichen
- PrEP-Informationsbroschüre für Verschreiber: „Wichtige Sicherheitsinformationen für Verschreiber zu Truvada im Rahmen einer Indikation zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP)“
- PrEP-Checkliste für Verschreiber
- PrEP-Informationsbroschüre für Personen mit einem Risiko: „Wichtige Informationen zu Truvada zur Risikominimierung hinsichtlich einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV)“
- PrEP-Erinnerungskarte

### **Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV:**

Die Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV soll folgende Kernaussagen enthalten:

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

### **Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV bei Kindern und Jugendlichen:**

Die Informationsbroschüre zur Nierenfunktion bei HIV bei Kindern und Jugendlichen soll folgende Kernaussagen enthalten:

- Dass ein multidisziplinärer Ansatz zur Behandlung pädiatrischer Patienten empfohlen wird
- Dass es ein erhöhtes Risiko für eine Nierenerkrankung bei HIV-infizierten Patienten gibt, das mit Tenofoviridisoproxilfumarat-haltigen Produkten wie Truvada assoziiert ist
- Dass Truvada nicht zur Anwendung bei pädiatrischen Patienten mit einer Nierenfunktionsstörung empfohlen wird
- Dass die Anwendung von Truvada bei gleichzeitiger oder vor Kurzen erfolgter Behandlung mit nephrotoxischen Arzneimitteln vermieden werden sollte. Wird Truvada gleichzeitig mit nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet, sollte die Nierenfunktion gemäß dem empfohlenen Schema engmaschig kontrolliert werden
- Dass die Nierenfunktion von pädiatrischen Patienten vor der Einleitung der Therapie mit Truvada bestimmt werden sollte
- Die Wichtigkeit der regelmäßigen Überwachung der Nierenfunktion unter der Therapie mit Truvada
- Das empfohlene Schema zur Überwachung der Nierenfunktion unter Berücksichtigung des Vorhandenseins oder des Nichtvorhandenseins von zusätzlichen Risikofaktoren für Nierenfunktionsstörungen

- Dass die Nierenfunktion bei einem nachgewiesenen Serumphosphatspiegel < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) bei pädiatrischen Patienten, die Tenofoviridisoproxilfumarat erhalten, innerhalb einer Woche erneut zu beurteilen ist. Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Behandlung zu entscheiden.
- Dass Truvada eine Verringerung der BMD verursachen kann und dass die Auswirkungen der mit Truvada assoziierten Veränderungen der BMD auf die langfristige Knochengesundheit und das zukünftige Frakturrisiko bei pädiatrischen Patienten derzeit unbekannt sind
- Dass beim Nachweis von oder Verdacht auf Knochenanomalien ein Endokrinologe und/oder ein Nephrologe hinzugezogen werden sollte

**PrEP-Informationsbroschüre für Verschreiber:**

- Enthält Kerninformationen zur Anwendung von Truvada zur PrEP
- Hinweis auf Faktoren, die dabei helfen, Personen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für eine HIV-1-Infektion haben
- Hinweis auf ein Risiko der Entwicklung der HIV-1-Arzneimittelresistenz bei Personen mit nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion
- Enthält Sicherheitsinformationen zu Adhärenz, HIV-Tests, Nieren-, Knochen- und HBV-Status.

**PrEP-Checkliste für Verschreiber:**

- Hinweise auf Untersuchungen/Beratung beim ersten Besuch und bei der Nachsorge.

**PrEP-Informationsbroschüre für Personen mit einem Risiko (muss von den Angehörigen der medizinischen Fachkreise bereitgestellt werden):**

- Hinweis zu dem, was die Person vor und während der Einnahme von Truvada zur Risikominimierung hinsichtlich einer HIV-Infektion wissen muss
- Hinweis auf die Wichtigkeit einer strengen Adhärenz and das empfohlene Einnahmeschema
- Enthält Informationen zur Einnahme von Truvada
- Enthält Informationen zu möglichen Nebenwirkungen
- Enthält Informationen zur Lagerung von Truvada.

**PrEP-Erinnerungskarte für Personen mit einem Risiko (muss von den Angehörigen der medizinischen Fachkreise bereitgestellt werden):**

- Hinweis auf das Einhalten des Einnahmeschemas
- Hinweis auf das Einhalten der geplanten Arztbesuche.

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

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS  
ETIKETTIERUNG DER FLASCHE UND DES UMKARTONS**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten  
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Enthält Lactose-Monohydrat. Weitere Angaben entnehmen Sie bitte der Gebrauchsinformation.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

30 Filmtabletten.  
90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten.

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

Zum Einnehmen.

Packungsbeilage beachten.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

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

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

Gilead Sciences Intl Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/04/305/001 30 Filmtabletten  
EU/1/04/305/002 90 (3 x 30) Filmtabletten

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Truvada [nur auf der äußeren Umhüllung]

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC: {Nummer}  
SN: {Nummer}  
NN: {Nummer}

## **B. PACKUNGSBEILAGE**



## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

### Truvada 200 mg/245 mg Filmtabletten Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

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

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

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

#### 1. Was ist Truvada und wofür wird es angewendet?

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

- **Truvada wird zur Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen angewendet.**
- **Darüber hinaus wird es zur Behandlung von HIV bei Jugendlichen im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg angewendet**, die bereits mit anderen HIV-Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen diese Arzneimittel, nicht mehr wirksam sind oder Nebenwirkungen hervorgerufen haben.
  - Truvada muss stets in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer HIV-Infektion angewendet werden.
  - Truvada kann anstelle von Einzelpräparaten mit Emtricitabin und Tenofovirdisoproxil in identischer Dosis angewendet werden.

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

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

- **Truvada wird auch angewendet, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV-1 bei Erwachsenen zu verringern. Hierfür wird es täglich eingenommen** und zusammen mit Safer-Sex-Praktiken angewendet. Im Abschnitt 2 finden Sie eine Liste mit Vorsichtsmaßnahmen gegen eine HIV-Infektion.

## 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Truvada beachten?

**Truvada darf nicht zur Behandlung von HIV oder um das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern eingenommen werden, wenn Sie allergisch** gegen Emtricitabin, Tenofovir, Tenofoviridisoproxilfumarat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

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

### **Bevor Sie Truvada einnehmen, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern:**

Truvada kann nur dann helfen, das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern, **bevor** Sie infiziert werden.

- **Sie müssen vor Beginn einer Behandlung mit Truvada mit dem Ziel, das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern, HIV-negativ sein.** Sie müssen sich einem Test unterziehen, um sicherzustellen, dass Sie nicht schon eine HIV-Infektion haben. Sie dürfen Truvada nur dann zur Verringerung Ihres Ansteckungsrisikos anwenden, wenn bestätigt ist, dass Sie HIV-negativ sind. Personen, die bereits HIV haben, müssen Truvada in Kombination mit anderen Arzneimitteln anwenden.
  - **Mit vielen HIV-Tests kann eine vor kurzem erfolgte Ansteckung nicht nachgewiesen werden.** Falls Sie grippeähnliche Beschwerden bekommen, könnte dies bedeuten, dass Sie sich vor kurzem mit HIV angesteckt haben.  
Folgende Beschwerden könnten Anzeichen einer HIV-Infektion sein:
    - Müdigkeit
    - Fieber
    - Gelenk- oder Muskelschmerzen
    - Kopfschmerzen
    - Erbrechen oder Durchfall
    - Ausschlag
    - Nachtschweiß
    - Vergrößerte Lymphknoten im Bereich von Hals oder Leiste
- **Informieren Sie Ihren Arzt über alle grippeähnlichen Beschwerden** – sowohl wenn diese innerhalb des Monats vor der Einnahme von Truvada aufgetreten sind als auch jederzeit während der Einnahme von Truvada.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Während Sie Truvada einnehmen, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern:**

- **Nehmen Sie Truvada jeden Tag ein,** um Ihr Risiko zu verringern, nicht nur dann, wenn Ihrer Meinung nach ein Risiko für eine HIV-Infektion besteht. Lassen Sie keine Dosen von Truvada aus und unterbrechen Sie die Einnahme nicht. Das Auslassen von Dosen könnte Ihr Risiko einer Ansteckung mit HIV erhöhen.
- Lassen Sie sich regelmäßig auf HIV testen.
- Wenn Sie glauben, sich mit HIV angesteckt zu haben, informieren Sie umgehend Ihren Arzt. Es werden möglicherweise weitere Tests durchgeführt, um sicherzustellen, dass Sie nach wie vor HIV-negativ sind.

- **Die Einnahme von Truvada allein kann die Ansteckung mit HIV unter Umständen nicht vermeiden.**
  - Praktizieren Sie stets Safer Sex. Verwenden Sie Kondome, um den Kontakt mit Samen, Vaginalflüssigkeit oder Blut zu verringern.
  - Verwenden Sie persönliche Gegenstände, auf denen sich Blut oder Körperflüssigkeiten befinden können – beispielsweise Zahnbürsten und Rasierklingen – nicht gemeinsam mit anderen Personen.
  - Nadeln oder anderes Injektions- oder Drogenbesteck dürfen nicht gemeinsam mit anderen Personen verwendet bzw. wiederverwendet werden.
  - Lassen Sie sich auf andere sexuell übertragbare Infektionskrankheiten wie Syphilis und Gonorrhoe testen. Solche Infektionen erleichtern die Ansteckung mit HIV.

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

### **Während Sie Truvada einnehmen, um HIV zu behandeln oder um das Risiko einer Ansteckung mit HIV zu verringern:**

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

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

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

### **Kinder und Jugendliche**

Truvada ist nicht für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren vorgesehen.

## **Einnahme von Truvada zusammen mit anderen Arzneimitteln**

**Nehmen Sie Truvada nicht ein**, wenn Sie bereits Arzneimittel einnehmen, die die Wirkstoffe von Truvada, Emtricitabin und Tenofoviridisoproxilfumarat, enthalten, oder andere antivirale Arzneimittel, die Tenofoviralfenamid, Lamivudin oder Adefovirdipivoxil enthalten.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie **Truvada gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln anwenden, die Ihre Nieren schädigen können**. Dazu gehören:

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

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

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

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

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

## **Einnahme von Truvada zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

- Truvada sollte, wann immer möglich, zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

## **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

- Obwohl zur Einnahme von Truvada während der Schwangerschaft begrenzte klinische Daten vorliegen, wird es üblicherweise nicht angewendet, wenn es nicht absolut unerlässlich ist.
- Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Truvada unbedingt eine wirksame Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

- Falls Sie schwanger werden oder eine Schwangerschaft planen, besprechen Sie mit Ihrem Arzt den möglichen Nutzen und die Risiken einer Behandlung mit Truvada für Sie und Ihr Kind.

Wenn Sie Truvada 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 Truvada nicht stillen.** Der Grund ist, dass die Wirkstoffe dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch übertreten.
- Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung des Virus über die Muttermilch auf ihr Kind zu vermeiden.

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

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

### **Truvada enthält Lactose**

**Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Lactose (Milchzucker) nicht vertragen oder Unverträglichkeiten gegenüber anderen Zuckerarten haben.**

### **3. Wie ist Truvada 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 Truvada zur Behandlung von HIV beträgt:**

- **Erwachsene:** Eine Tablette täglich, wann immer möglich zusammen mit einer Mahlzeit.
- **Jugendliche im Alter von 12 bis unter 18 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg:** Eine Tablette täglich, wann immer möglich zusammen mit einer Mahlzeit.

#### **Die empfohlene Dosis Truvada zur Verringerung des Risikos einer Ansteckung mit HIV beträgt:**

- **Erwachsene:** Eine Tablette täglich, wann immer möglich zusammen mit einer Mahlzeit.

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

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

- **Falls Sie als Erwachsener Truvada zur Verringerung des Risikos einer Ansteckung mit HIV einnehmen**, nehmen Sie Truvada jeden Tag ein, nicht nur dann, wenn Ihrer Meinung nach ein Risiko für eine Ansteckung mit HIV besteht.

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

### **Wenn Sie eine größere Menge von Truvada eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder die nächste Notaufnahme zur Beratung, wenn Sie versehentlich eine höhere als die empfohlene Truvada-Dosis eingenommen haben. Nehmen Sie die Tablettenflasche mit, damit Sie einfach beschreiben können, was Sie eingenommen haben.

### **Wenn Sie eine Dosis verpasst haben**

Es ist wichtig, dass Sie keine Einnahme von Truvada auslassen.

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

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

### **Brechen Sie die Einnahme von Truvada nicht ab**

- **Falls Sie Truvada zur Behandlung einer HIV-Infektion einnehmen**, kann ein Abbruch der Einnahme der Tabletten zu einer verringerten Wirksamkeit der von Ihrem Arzt verordneten Therapie gegen HIV führen.
- **Falls Sie Truvada zur Verringerung des Risikos einer Ansteckung mit HIV einnehmen**, brechen Sie die Einnahme von Truvada nicht ab und lassen Sie keine Dosis aus. Ein Abbruch der Einnahme von Truvada oder das Auslassen von Dosen könnte Ihr Risiko einer Ansteckung mit HIV erhöhen.

→ **Brechen Sie die Behandlung mit Truvada nicht ab, ohne Ihren Arzt kontaktiert zu haben.**

**Wenn Sie mit Hepatitis B infiziert sind**, ist es besonders wichtig, dass Sie Ihre Behandlung mit Truvada nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt absetzen. Möglicherweise müssen Sie noch mehrere Monate nach Behandlungsende Bluttests durchführen lassen. Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener Lebererkrankung oder Zirrhose wird eine Beendigung der Behandlung nicht empfohlen, da dies zu einer möglicherweise lebensbedrohlichen Verschlimmerung der Hepatitis führen kann.

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

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

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

##### **Mögliche schwerwiegende Nebenwirkungen:**

- **Laktatazidose** (Überschuss an Milchsäure im Blut) ist eine seltene aber möglicherweise lebensbedrohliche Nebenwirkung. Eine Laktatazidose tritt häufiger bei Frauen auf, insbesondere, wenn diese übergewichtig sind, und bei Personen mit Lebererkrankungen. Die folgenden Anzeichen können auf eine Laktatazidose hinweisen:
  - tiefes, schnelles Atmen
  - Schläfrigkeit
  - Übelkeit, Erbrechen
  - Magenschmerzen
- **Nehmen Sie unverzüglich Kontakt mit einem Arzt auf, wenn Sie glauben, dass Sie möglicherweise eine Laktatazidose haben.**
- **Jegliche Anzeichen einer Entzündung oder Infektion.** Bei manchen Patienten mit fortgeschrittener HIV–Infektion (AIDS) und einer Vorgeschichte mit opportunistischen Infektionen (Infektionen, die bei Personen mit einem geschwächten Immunsystem auftreten) kann es bald nach Einleitung einer Anti-HIV–Behandlung zu Anzeichen und Symptomen einer Entzündung durch vorangegangene Infektionen kommen. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der Immunreaktion des Körpers zurückzuführen sind, wodurch der Organismus Infektionen bekämpfen kann, die möglicherweise schon bestanden haben, ohne offensichtliche Symptome zu zeigen.
- **Autoimmunerkrankungen**, bei denen das Immunsystem gesundes Körpergewebe angreift, können ebenfalls nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln gegen eine HIV–Infektion auftreten. Zu Autoimmunerkrankungen kann es unter Umständen noch Monate nach Behandlungsbeginn kommen. Achten Sie auf alle Symptome einer Infektion oder auf andere Symptome wie:
  - Muskelschwäche
  - Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich nach oben in Richtung des Rumpfes bewegt
  - Herzklopfen, Zittern oder Überaktivität
- **Konsultieren Sie unverzüglich einen Arzt, wenn Sie diese oder andere Symptome einer Entzündung oder Infektion bemerken.**

##### **Mögliche Nebenwirkungen:**

###### **Sehr häufige Nebenwirkungen**

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

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

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

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

### **Häufige Nebenwirkungen**

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

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

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

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

### **Gelegentliche Nebenwirkungen**

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

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

*Untersuchungen können außerdem folgende Befunde ergeben:*

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

### **Seltene Nebenwirkungen**

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

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

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

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



Die Häufigkeit der folgenden Nebenwirkungen ist nicht bekannt.

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

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

#### Weitere Nebenwirkungen bei Kindern

- Bei Kindern, die Emtricitabin erhielten, traten sehr häufig Veränderungen der Hautfarbe auf, u. a.
    - fleckige Dunkelfärbung der Haut
  - Bei Kindern trat häufig eine Verringerung der roten Blutzellen (Anämie) auf.
    - Dies kann beim Kind zu Müdigkeit oder Kurzatmigkeit führen.
- **Wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt.**

#### 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 Truvada aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

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

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 Truvada enthält

- **Die Wirkstoffe sind:** *Emtricitabin* und *Tenofoviridisoproxil*. Jede Truvada Filmtablette enthält 200 mg Emtricitabin und 245 mg Tenofoviridisoproxil (entsprechend 300 mg Tenofoviridisoproxilfumarat bzw. 136 mg Tenofovir).

- **Die sonstigen Bestandteile sind:** Croscarmellose-Natrium, Triacetin (E1518), Hypromellose (E464), Indigocarmin (E132), Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (E572), mikrokristalline Cellulose (E460), vorverkleisterte Stärke (glutenfrei), Titandioxid (E171).

### Wie Truvada aussieht und Inhalt der Packung

Truvada Filmtabletten sind blau und kapselförmig. Auf einer Seite der Tabletten ist das Wort „Gilead“ aufgeprägt, auf der anderen Seite die Zahl „701“. Truvada ist in Flaschen mit 30 Tabletten erhältlich. Jede Flasche enthält ein Silicagel-Trockenmittel, das Ihre Tabletten schützt und nicht herausgenommen werden darf. 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, die 30 Filmtabletten enthält, und Umkartons mit 90 (3 Flaschen mit je 30) Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer:

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller:

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irland

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

### België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

### България

Gilead Sciences International Ltd  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

### Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

### Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 (0) 910 871 986

### Magyarország

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### Danmark

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

### Malta

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

### Deutschland

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

### Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

### Eesti

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

### Norge

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 (0) 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 (0) 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 (0) 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 (0) 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 (0) 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 (0) 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.**

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