Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen, um das Risiko einer HIV-1-Infektion, einschließlich Infektionen aufgrund fehlender Adhärenz, sowie die Resistenzentwicklung bei Patienten mit nicht erkannter oder akuter HIV-1-Infektion zu reduzieren.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur Prä-Expositions-Prophylaxe (PrEP) – Ärzte

Bitte beachten Sie auch die Fachinformation von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 200 mg/245 mg Filmtabletten.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil wird in Kombination mit Safer-Sex-Praktiken für die Prä- Expositions-Prophylaxe zur Reduktion des Risikos einer sexuell erworbenen HIV-1-Infektion bei Erwachsenen und Jugendlichen mit hohem HIV-Risiko angewendet. Diese Anwendung basiert auf klinischen Studien an Männern, die Sex mit Männern (MSM) haben und ein hohes Risiko für eine HIV-1-Infektion aufweisen sowie auf Studien an Männern und Frauen in heterosexuellen serodiskordanten Partnerschaften.

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sollte zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Ansteckung nur bei Personen mit einem vor der Einleitung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur Prä-Expositions-Prophylaxe bestätigten HIV-negativen Befund angewendet werden. Während der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP sollte der HIV-negative Befund in regelmäßigen Abständen (z. B. mindestens alle 3 Monate) mit Hilfe eines Antigen-/Antikörper-Tests bestätigt werden.

Um die Adhärenz sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen zu fördern, steht eine Erinnerungskarte zur Verfügung.

Wichtige Hinweise zur Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Jugendlichen:

- **Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Jugendlichen sollte auf individueller Basis sorgfältig abgewogen werden. Dabei sollten die Kompetenz, das Verständnis der Person für die Notwendigkeit der Adhärenz zu Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP für die Wirksamkeit, sowie das Risiko, andere sexuell übertragbare Erkrankungen zu erwerben, berücksichtigt werden.**
- **Es wurde gezeigt, dass die Adhärenz bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen geringer ist als bei älteren Erwachsenen. Für weibliche Jugendliche liegen keine Daten zur Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP vor.**

Wichtige Sicherheitsinformationen zur Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP

1) Faktoren, die dabei helfen Personen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für eine HIV-1-Infektion haben

- Hat Partner mit bekannter HIV-1-Infektion ohne antiretrovirale Behandlung oder
- Beteiligt sich an sexuellen Aktivitäten innerhalb eines Gebietes oder eines sozialen Netzwerkes mit hoher Prävalenz und einer oder mehrere der folgenden Punkte trifft/treffen zu:
  - unregelmäßige oder keine Verwendung von Kondomen
  - Diagnose einer sexuell übertragbaren Infektionskrankheit (STI)
  - Sex im Austausch gegen Zuwendungen (wie Geld, Nahrung, Unterkunft oder Drogen)
  - Konsum illegaler Drogen oder Alkoholabhängigkeit
  - Inhaftierung
  - Partner mit unbekanntem HIV-1-Status auf den zumindest einer der oben genannten Faktoren zutrifft

2) Risiko der Entwicklung einer HIV-1-Arzneimittelresistenz bei Personen mit nicht diagnostizierter HIV-1-Infektion

Die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Personen mit unbekanntem oder positivem HIV-1-Status ist kontraindiziert.

- Setzen Sie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur Reduktion des Risikos einer HIV-1-Infektion nur bei Personen mit bestätigtem HIV-1-negativem Befund ein. Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil allein stellt kein vollständiges HIV-1-Behandlungsschema dar und bei Personen mit unentdeckter HIV-1-Infektion, die nur Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil einnehmen, kann es zu HIV-1-Resistenzmutationen kommen.
- **Vor der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP:**
  - Bestätigen Sie einen negativen HIV-1-Befund durch Verwendung eines Antigen-/ Antikörper-Tests.
  - Falls klinische Symptome im Sinne einer akuten Virusinfektion auftreten und eine kürzliche (< 1 Monat) Exposition gegenüber HIV-1 vermutet wird, verschieben Sie die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP um mindestens einen Monat und bestätigen Sie den negativen HIV-1-Status erneut.
- **Während der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP:**
  - Testen Sie **in regelmäßigen Intervallen (z. B. mindestens alle 3 Monate)** auf eine HIV-1-Infektion unter Verwendung eines Antigen-/Antikörper-Tests.
  - Wenn Symptome im Sinne einer akuten HIV-1-Infektion nach einer potenziellen Exposition auftreten, sollte die Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil unterbrochen werden bis ein negativer Infektionsstatus bestätigt ist.

3) Setzen Sie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP nur als Teil einer Gesamtstrategie zur Prävention ein

Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP sollte nur als Teil einer umfassenden Präventionsstrategie einer HIV-1-Infektion angewendet werden, die weitere HIV-1-Präventionsmaßnahmen wie Safer-Sex-Praktiken mit einschließt, da Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei der Prävention einer HIV-1-Infektion nicht immer wirksam ist.

- **Beraten Sie nicht-infizierte Personen, die ein hohes Risiko haben, hinsichtlich Safer-Sex-Praktiken, einschließlich**
    - der regelmäßigen und korrekten Verwendung von Kondomen
    - der Kenntnis des eigenen HIV-1-Status und dem des Partners/der Partner
    - regelmäßige Tests auf andere sexuell übertragbare Krankheiten (wie z.B. Syphilis und Gonorrhoe), welche die Übertragung von HIV-1 erleichtern können.

4) Strenge Adhärenz an das empfohlene Dosierungsschema

Die Wirksamkeit von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP für die Reduktion des Risikos einer Ansteckung mit HIV-1 ist stark von der Adhärenz abhängig, wie anhand der messbaren Wirkstoffkonzentrationen im Blut gezeigt wurde.

- Die empfohlene Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Dosis für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 35 kg ist eine Tablette einmal täglich.
- Alle nicht-infizierten Personen mit hohem Risiko, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP einnehmen, sollten in regelmäßigen Abständen dahingehend beraten werden, das empfohlene Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-Dosierungsschema strikt einzuhalten, um das Risiko einer Ansteckung mit HIV-1 zu reduzieren. Außerdem wird diesen Personen empfohlen, eine Erinnerung in ihrem Mobiltelefon oder einem anderen Gerät einzurichten, um sie an die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zu erinnern, sobald es Zeit dafür ist.

5) Nierentoxizität im Zusammenhang mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil

Nierenversagen, Nierenfunktionsstörungen, erhöhtes Kreatinin, Hypophosphatämie und proximale Tubulopathie (einschließlich Fanconi-Syndrom) wurden im Zusammenhang mit der Anwendung von Tenofovirdisoproxil, einem Wirkstoff der Kombination Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil, berichtet.

- Berechnen Sie die geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) bei allen Personen, bevor Sie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil verschreiben.
- Bei Personen ohne Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung sollte die Nierenfunktion (CrCl und Serumphosphat) nach 2 bis 4 Behandlungswochen, nach 3 Behandlungsmonaten und danach alle 3 bis 6 Monate überwacht werden. Bei Personen mit einem Risiko für eine Nierenfunktionsstörung ist eine häufigere Überwachung der Nierenfunktion erforderlich.
- Bei gleichzeitiger oder vor kurzem erfolgter Behandlung mit einem nephrotoxischen Arzneimittel sollte die Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil vermieden werden. Ist die gleichzeitige Einnahme von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil 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 Tenofovirdisoproxil Fälle von akutem Nierenversagen nach Beginn der Anwendung von hochdosierten oder mehreren nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) berichtet. Falls Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil gleichzeitig mit einem NSAR angewendet wird, sollte die Nierenfunktion angemessen kontrolliert werden.

Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Erwachsenen:

- **Verschreiben Sie Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP nicht für Erwachsene mit einer geschätzten CrCl unter 60 ml/min.**
- Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil sollte bei Personen mit einer CrCl < 80 ml/min nur dann eingesetzt werden, wenn der mögliche Nutzen gegenüber den möglichen Risiken überwiegt.
- Bei allen Personen mit einem Serumphosphatspiegel < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) oder mit einer auf < 60 ml/min erniedrigten CrCl, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP 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.
- Bei Personen, deren CrCl auf < 60 ml/min oder deren Serumphosphatspiegel auf < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l) gesunken ist, sollte eine Unterbrechung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erwogen werden.
- Für den Fall, dass die Verschlechterung der Nierenfunktion fortschreitet ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Jugendlichen:

- **Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil soll bei Jugendlichen mit einer Nierenfunktionsstörung nicht angewendet werden (d. h. CrCl < 90 ml/min/1,73 m^2)**
- Es liegen keine Daten zu den Langzeiteffekten von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf die Nieren vor, wenn es zur PrEP bei Jugendlichen ohne Infektion angewendet wird. Außerdem ist die Reversibilität einer renalen Toxizität nach Absetzen von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP nicht vollständig gesichert.
- Anwender sollten bei jedem Besuch erneut dahingehend beurteilt werden, ob für sie weiterhin ein hohes Risiko einer HIV-1-Infektion besteht. Bei der langfristigen Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil ist das Risiko einer HIV-1-Infektion gegen das mögliche Risiko von unerwünschten Auswirkungen auf die Niere abzuwägen.
- Bei einem Serumphosphatspiegel < 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.
- Bei vermuteten oder nachgewiesenen Nierenanomalien sollte der Rat eines Nephrologen eingeholt werden, um über eine Unterbrechung der Anwendung zu entscheiden.
- Für den Fall, dass die Nierenfunktion kontinuierlich abnimmt, ohne dass ein anderer erkennbarer Grund vorliegt, sollte ebenfalls eine Unterbrechung der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erwogen werden.

6) Wirkung auf die Knochen

Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Erwachsenen:

- Eine leichte Verringerung der Knochenmineraldichte (BMD) wurde bei Personen ohne Infektion, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil erhalten, beobachtet.
    - Bei Verdacht auf Knochenanomalien bei Erwachsenen ohne Infektion sollte eine entsprechende medizinische Beratung eingeholt werden.

Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP bei Jugendlichen:

- Tenofovirdisoproxil kann eine Verminderung der BMD verursachen. Die Auswirkungen von Tenofovirdisoproxil-assoziierten Veränderungen der BMD auf die langfristige Gesundheit der Knochen und das zukünftige Fraktur-Risiko sind nicht geklärt. Die Person sollte bei jedem Besuch erneut dahingehend beurteilt werden, ob für sie weiterhin ein hohes Risiko einer HIV-1-Infektion besteht. Das Risiko einer HIV-1-Infektion ist gegenüber den möglichen unerwünschten Auswirkungen auf die Knochen bei der langfristigen Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil abzuwägen.
- Werden bei Jugendlichen Knochenanomalien nachgewiesen oder vermutet, sollte der Rat eines Endokrinologen und/oder Nephrologen eingeholt werden.

7) HBV-Infektion

Das Absetzen der Therapie mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil bei Patienten mit HBV-Infektion kann mit schweren akuten Exazerbationen der Hepatitis einhergehen. Daher wird empfohlen, dass:

- alle Personen vor dem Start mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil auf das Vorhandensein von HBV getestet werden
- Personen ohne HBV-Infektion eine Impfung angeboten wird
- Patienten mit HBV-Infektion, die Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil absetzen, auch nach Beendigung der Behandlung mit Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil noch mehrere Monate lang sorgfältig klinisch und durch Labortests überwacht werden sollten.

8) Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP in der Schwangerschaft

Für Frauen, die schwanger sind oder schwanger werden möchten, muss bezüglich der Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Falls notwendig kann eine Anwendung von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Schwangerschaftsregister
Ärzte werden ermutigt, Frauen, die während der Schwangerschaft Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil zur PrEP einnehmen, beim Antiretroviral Pregnancy Registry unter www.apregistry.com anzumelden. Ziel des Registers ist es, die teratogenen Wirkungen antiretroviraler Wirkstoffe, denen schwangere Frauen ausgesetzt sind, zu erfassen.

Weitere Informationen finden Sie in der Fachinformation von Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil-haltigen Arzneimitteln und auf den Webseiten der Zulassungsinhaber.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.