

175

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.11.2021 № 2587
Ресстраційне посвідчення
UA/19075/01/01

Переклади інструкції про застосування, короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.)

Заявник, країна:

M.BIOTEK LIMITED, Велика Британія
M.BIOTECH LIMITED, United Kingdom

Виробник, країна:

Майлан Лабораторіс Лімітед, Індія
Mylan Laboratories Limited, India

АВОНЗА
AVONZA

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг/300 мг/400 мг
№ 30 у флаконі з поліетилену високої щільності з осушувачем



Переклад інструкції про застосування, короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.)

128
До реєстраційного посвідчення

№ _____

від _____

АВОНЗА
**Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/
Ламівудин/ Ефавіренз Таблетки**
300 мг/300 мг/400 мг

1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки

2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна таблетка, вкрита плівковою облонкою, містить:
Тенофовіру дизопроксилу фумарат 300 мг
Ламівудин USP 300 мг
Ефавіренз USP 400 мг

Допоміжні речовини з відомим ефектом: 1 таблетка містить 218 мг лактози моногідрату.

Повний перелік допоміжних речовин представлено у Розділі 6.1.

3. ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки вкриті плівковою оболонкою.

Овальні, двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору із скошеними краями з тисненням **М** з одного боку та **TLE** з іншого боку.

Таблетки не слід ділити.

4. КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Показання

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки – це фіксована комбінація тенофовіру дизопроксилу фумарату, ламівудину та ефавірензу.

Ефавіренз/Ламівудин/Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат 400 мг/300 мг/300 мг таблетки (ефавіренз, ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат) призначаються як повна схема лікування інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ 1) у дорослих пацієнтів та дітей з масою тіла не менше 35 кг.

Слід розглянути офіційні рекомендації щодо лікування вірусу імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ 1) (наприклад рекомендації ВООЗ).

4.2 Дозування і спосіб застосування

Лікування повинно призначатись лікарем, що має досвід лікування вірусу імунодефіциту людини 1 типу (ВІЛ 1).

Дозування

Дорослі та підлітки

Рекомендована доза Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки: приймається перорально одна таблетка один раз на добу.

Спосіб застосування

Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою.

Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід приймати натще, оскільки їжа може підвищити рівень ефавірензу в плазмі крові, що може збільшити частоту появи побічних реакцій (див. Розділ 4.4 та 4.8).

З метою покращення переносимості ефавірензу та зменшення небажаного впливу на нервову систему, лікарський засіб рекомендовано приймати перед сном (див. Розділ 4.8).

Очікується, що дія тенофовіру буде меншою приблизно на 35% після застосування Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг в таблетках натще порівняно з дією індивідуального компонента тенофовіру дизопроксилу фумарату під час прийому їжі (див. Розділ 5.2). Очікується, що у пацієнтів з пригніченим вірусом клінічне значення такого зменшення може бути незначним (див. Розділ 5.1).

Діти

Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не рекомендовано призначати дітям до 12 років через відсутність вичерпних даних щодо безпеки та ефективності.

Люди похилого віку

Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід з обережністю призначати людям похилого віку.

Коригування дози

У випадку припинення терапії у зв'язку з непереносимістю одного з компонентів Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки, або коли зміна дози є необхідною, у цьому випадку доступні інші лікарські засоби, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат, ламівудин та ефавіренз окремо. Будь ласка, ознайомтесь з Короткою характеристикою цих лікарських засобів.

Якщо Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки застосовуються разом з рифампіцином, можна розглянути застосування додатково 200 мг ефавірензу один раз на добу (всього 800 мг) (див. Розділ 4.5).

Порушення функції нирок

Не рекомендовано приймати Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки пацієнтам з помірним або тяжким порушенням функції нирок (кліренс креатиніну менше 50 мл/хв). Пацієнти з помірним або тяжким порушенням функції нирок потребують коригування інтервалу прийому доз ламівудину та тенофовіру дизопроксилу фумарату, що є неможливим під час прийому комбінованої препарату у формі таблетки (див. Розділ 4.4 та 4.3).

Порушення функції печінки

Фармакокінетика препарату Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не вивчалась у пацієнтів з порушенням функції печінки. За пацієнтами слід ретельно наглядати щодо появи побічних реакцій, особливо з боку нервової системи спричинених застосуванням ефавірензу (див. Розділ 4.3 та 4.4).

Якщо пацієнти, що одночасно інфіковані на ВІЛ та гепатит В, припиняють приймати Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки, за ними необхідно ретельно наглядати на наявність ознак загострення гепатиту (див. Розділ 4.4).

У разі припинення лікування препаратом Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід враховувати тривалий період напіввиведення ефавірензу (див. Розділ 5.2) та тривалий внутрішньоклітинний період напіввиведення тенофовіру та ламівудину. Через варіювання цих показників у пацієнтів та вірогідність розвитку резистентності слід ознайомитись з рекомендаціями щодо лікування ВІЛ, враховуючи також причину припинення лікування.

4.3 Протипоказання

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки протипоказані пацієнтам з клінічно значущою гіперчутливістю до тенофовіру, ламівудину, ефавірензу або до будь-якої з допоміжних речовин, що містяться у препараті.

Під час прийому таблеток Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг не слід застосовувати рослинні препарати, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), через ризик зниження концентрації у плазмі крові та зниження клінічних ефектів ефавірензу (див. Розділ 4.5).

Ефавіренз значно знижує концентрацію вориконазолу у плазмі крові, тоді як вориконазол значно підвищує концентрацію ефавірензу в плазмі крові. Оскільки Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки є комбінованим препаратом із фіксованою дозою, дозу ефавірензу не можна змінювати; тому вориконазол та Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід приймати одночасно (див. Розділ 4.5).

4.4 Попередження та запобіжні заходи щодо використання

Загальні

В якості фіксованої комбінації Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять будь-які з тих самих активних компонентів, як ефавіренз, ламівудин або тенофовіру дизопроксилу фумарат. Ефавіренз тенофовіру дизопроксилу фумарат/ламівудин/ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину, такими як емтрицитабін. (див. Розділ 4.5). Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід застосовувати одночасно з адефовіром дипівоксидом.

Передача ВІЛ

Під час лікування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не було виявлено, що це усуває ризик передачі ВІЛ-інфекції статевим шляхом або через кров, хоча ризик може бути зменшений. Пацієнти повинні продовжувати застосовувати відповідні запобіжні заходи для запобігання передачі ВІЛ.

Диданозин

Одночасне застосування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки та диданозину не рекомендується, оскільки після одночасного застосування з тенофовіру дизопроксилу фумаратом концентрація диданозину в плазмі крові значно збільшується (див. Розділ 4.5).

Захворювання печінки

Безпечність застосування та фармакокінетика ефавірензу не досліджувалась серед пацієнтів із важкими захворюваннями печінки. Тому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід призначати пацієнтам з цієї групи лише у тому випадку, якщо вважається, що користь переважає над ризиками, і під час ретельного моніторингу безпеки.

Гепатотоксичність

Підвищення рівня трансаміназ може відбутись через місяці після початку прийому ефавірензу, до цього схильні пацієнти з супутньою інфекцією гепатиту В та/або гепатиту С. Рекомендується припинити лікування, якщо гепатотоксичність є симптоматичною або якщо рівень трансаміназ > 10 разів перевищує верхню межу норми.

Печінкова недостатність була виявлена у пацієнтів без попередніх захворювань печінки або інших ідентифікованих факторів ризику (див. Розділ 4.8). Необхідно розглянути моніторинг печінкових ферментів у пацієнтів без наявної печінкової дисфункції чи інших факторів ризику.

Пацієнти з ВІЛ, та супутніми захворюваннями на гепатит В або гепатит С

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану антиретровірусну терапію, мають підвищений ризик серйозних та потенційно смертельних побічних реакцій з боку печінки.

Лікарям слід звернутись до чинних методичних рекомендацій щодо лікування ВІЛ-інфекції для оптимального лікування ВІЛ-інфекції у пацієнтів, коінфікованих гепатитом В.

Ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат також дієві проти гепатиту В. Тому припинення прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки пацієнтами, коінфікованими на ВІЛ та гепатит В, може призвести до важкого загострення гепатиту. Пацієнти з одночасним інфікуванням на ВІЛ та гепатит В, які припиняють прийом Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки повинні бути під пильним наглядом під час клінічного та лабораторного спостереження протягом щонайменше чотирьох місяців після припинення лікування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки. При необхідності може бути виправданим відновлення специфічної терапії проти гепатиту В. Пацієнтам з прогресуючим захворюванням печінки або цирозом припинення лікування не рекомендується, оскільки загострення гепатиту після лікування може призвести до декомпенсації печінки.

Висипання

Висип легкої та середньої тяжкості дуже часто розвивається протягом двох тижнів після початку застосування ефавірензу і не потребує припинення лікування. Зазвичай висип проходить протягом двох тижнів. Важкі висипання або еритема, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, вимагають негайного припинення лікування (див. Розділ 4.8).

Центральна нервова система та дія на психіку

Побічні реакції з боку центральної нервової системи та психіатричні побічні явища дуже часто виникають після початку прийому ефавірензу (див. Розділ 4.8). Ці симптоми зазвичай виникають протягом першого тижня лікування і зазвичай зникають протягом 4 тижнів лікування. Існує потенційний адитивний ефект при вживанні алкоголю та інших психоактивних наркотиків. Пацієнтів слід попередити, що якщо

вони відчують такі симптоми, як важка депресія, психоз або суїцидальні думки, вони повинні негайно звернутися до свого лікаря або медичного працівника, щоб визначити, чи користь від терапії переважає над ризиками.

Функції нирок

Тенофовір виводиться переважно нирками шляхом поєднання клубочкової фільтрації та активної каналцевої секреції. Таким чином, у пацієнтів з порушенням функції нирок кліренс знижується. Дані щодо безпеки та ефективності тенофовіру дизопроксилу фумарату у пацієнтів з порушеннями функції нирок (<80 мл/хв) обмежені. Для таких пацієнтів Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід застосовувати лише у тому випадку, якщо потенційна користь від лікування перевищує потенційний ризик. У пацієнтів з помірною або тяжкою нирковою недостатністю період напіввиведення ламівудину з плазми крові збільшується через зниження кліренсу. Для Пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв рекомендується зменшення дози.

Застосування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не рекомендується пацієнтам з кліренсом креатиніну <50 мл/хв, оскільки відповідного зниження дози комбінованою таблеткою досягти неможливо (див. Розділи 4.2 та 5.2).

При застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату у клінічній практиці повідомлялося про погіршення функції нирок, ниркову недостатність, підвищення креатиніну, гіпофосфатемію та проксимальну тубулопатію (включаючи синдром Фанконі) (див. Розділ 4.8). Рекомендується розраховувати кліренс креатиніну для всіх пацієнтів до початку терапії та відповідно до клінічних обставин під час терапії препаратом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки. Для пацієнтів з ризиком виникнення ниркової недостатності слід на постійній основі проводити моніторинг розрахунку кліренсу креатиніну та фосфату сироватки крові.

У пацієнтів, які отримують тенофовіру дизопроксилу фумарат, функцію нирок слід повторно оцінити протягом одного тижня, включаючи вимірювання рівня глюкози в крові, калію в крові та глюкози в сечі, якщо рівень фосфату в сироватці крові <1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну знизився нижче 50 мл/хв (див. Розділ 4.8, проксимальна тубулопатія).

Слід також розглянути питання про припинення лікування препаратом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки для пацієнтів, у яких кліренс креатиніну падає нижче 50 мл/хв або рівень фосфату сироватки крові нижче 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л).

Не слід разом з препаратом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки одночасно застосовувати нефротоксичні лікарські засоби (наприклад, аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір або інтерлейкін-2). Якщо одночасного застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та нефротоксичних засобів не уникнути, функцію нирок слід оцінювати щотижня.

Вплив на кістки

У контрольованому клінічному дослідженні в обох групах, що проходили лікування спостерігалось зниження мінеральної щільності кісткової тканини хребта та зміни кісткових біомаркерів у порівнянні з вихідним показником, проте ці показники були значно вищими у групі, що проходила лікування тенофовіру дизопроксилу фумаратом, ніж у групі порівняння, що отримувала ставудин (кожен у комбінації з ламівудином та

ефавірензом) на 144 тижні. Зменшення мінеральної щільності кісток стегна було значно більшим у цій групі до 96 тижня. Однак, протягом 144 тижнів не було підвищеного ризику переломів або доказів клінічно значущих аномалій кісток.

Дія Тенофовіру вивчалась у ВІЛ-1-інфікованих дітей віком від 12 років. За нормальних умов мінеральна щільність кісток у цій віковій групі швидко зростає. У цьому дослідженні середня швидкість збільшення кісткової тканини була меншою у групі, яка отримувала тенофовір, порівняно з групою плацебо. На розвиток скелета (висоту) це не вплинуло. Маркери кісткового обміну у педіатричних пацієнтів віком від 12 років, які отримували терапію тенофовіром, свідчать про збільшення кісткового обміну відповідно до ефектів, що спостерігаються у дорослих. Через можливий вплив тенофовіру на кістковий метаболізм, Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід застосовувати лише підліткам у віці 18 років, якщо вважається, що користь перевищує ризик (див. Розділ 4.8).

Кісткові аномалії (рідко сприяють переломам) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією (див. Розділ 4.8). При підозрі на аномалію кісток слід отримати відповідну консультацію.

Лактацидоз

Лактоацидоз є рідкісним, але важким, потенційно небезпечним для життя ускладненням, пов'язаним із застосуванням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). Відомо, що деякі інші агенти цього класу викликають лактоацидоз. Доклінічні та клінічні дані свідчать про те, що ризик виникнення лактоацидозу, який вважається можливим ефектом класу нуклеозидних аналогів, дуже низький для тенофовіру дизопроксилу фумарату та ламівудину. Однак цей ризик неможливо виключити. Лактоацидоз може з'явитись через кілька місяців лікування НІЗТ. У Пацієнтів з гіперлактатемією це захворювання може протікати безсимптомно, мати важкі симптоми або мати неспецифічні симптоми, такі як задишка, втома, нудота, блювота, діарея та біль у животі. До групи ризику захворюваності на лактоацидоз, пов'язаного з НІЗТ, належить жіноча стать та особи з ожирінням. Пацієнти з підвищеним ризиком повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом. Проте скринінг на гіперлактатемію для безсимптомних пацієнтів, які отримують НІЗТ, не рекомендується. Пацієнти з симптомами зазвичай мають рівень > 5 ммоль/л і вимагають припинення всіх НІЗТ. Рівень молочної кислоти > 10 ммоль/л зазвичай вимагає невідкладної медичної допомоги.

Ліподистрофія та порушення обміну речовин

Комбінована антиретровірусна терапія була пов'язана з перерозподілом жиру в організмі (ліподистрофія) у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Оскільки для деяких інших антиретровірусних препаратів доведено наявність цієї побічної реакції, дані про тенофовір, ламівудин та ефавіренз як збудників недостатні; дійсно, було показано, що перехід від аналога тимідину (наприклад, ставудину) до тенофовіру збільшує вміст жирів у кінцівках у пацієнтів з ліпоатрофією. Вищий ризик ліподистрофії був пов'язаний, наприклад з літнім віком пацієнта, більшою тривалістю антиретровірусної терапії та пов'язаними з цим метаболічними порушеннями. Клінічний огляд повинен включати оцінку фізичних ознак перерозподілу жиру. Слід розглянути можливість вимірювання ліпідів сироватки крові натщесерце та рівня глюкози в крові, а також належне лікування ліпідних порушень (див. Розділ 4.8).

Мітохондріальна дисфункція

Було продемонстровано, що *in vitro* та *in vivo* аналоги нуклеозидів та нуклеотидів викликають різний ступінь пошкодження мітохондрій. Були повідомлення про

мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних немовлят, що зазнали внутрішньоутробного та/або постнатального впливу нуклеозидних аналогів. Основними побічними явищами, які повідомляються, є гематологічні розлади (анемія, нейтропенія) та порушення обміну речовин (гіперлактатемія, гіперліпасемія). Ці явища часто носять тимчасовий характер. Повідомлялося про деякі пізні неврологічні розлади (гіпертонус, судоми, аномальна поведінка). Наразі невідомо, чи є неврологічні розлади тимчасовими чи постійними. Будь-яка дитина, яка зазнала внутрішньоутробного впливу нуклеозидних і нуклеотидних аналогів, навіть ВІЛ-негативні діти, повинна пройти клінічне та лабораторне спостереження і повинна бути повністю обстежена на предмет можливої мітохондріальної дисфункції у разі наявності відповідних ознак чи симптомів. Ці результати не впливають на нинішні національні рекомендації щодо застосування антиретровірусної терапії у вагітних для запобігання вертикальній передачі ВІЛ.

Панкреатит

Лікування препаратом Тенофовіру /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки слід негайно припинити, якщо виникають клінічні ознаки, симптоми або лабораторні відхилення, що свідчать про панкреатит (див. Розділ 4.8).

Опортуністичні інфекції

У пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію, можуть продовжувати розвиватися опортуністичні інфекції та інші ускладнення ВІЛ-інфекції. Тому пацієнти повинні перебувати під ретельним клінічним наглядом лікарів або медичних працівників, які мають досвід лікування ВІЛ-інфекції.

Синдром відновлення імунної відповіді

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з наявною важкою імунною недостатністю, як правило, протягом перших кількох тижнів або місяців після початку застосування комбінованої АРТ може виникнути запальна реакція на безсимптомні або залишкові умовно-патогенні збудники (наприклад, ретиніт ЦМВ, мікобактеріальні інфекції, пневмоцистну пневмонію) серйозні клінічні стани або посилення симптомів. При необхідності слід розпочати лікування.

Остеонекроз

Хоча етіологія вважається багатофакторною (включаючи вживання кортикостероїдів, вживання алкоголю, сильну імуносупресію, вищий індекс маси тіла), повідомлялося про випадки остеонекрозу, особливо у пацієнтів з прогресуючою ВІЛ-інфекцією та/або тривалого впливу комбінованою антиретровірусною терапією. Пацієнтам слід порадити звернутися за медичною допомогою, якщо вони відчувають болі в суглобах, скутість суглобів або важкість в руках.

Пацієнти літнього віку

Пацієнти літнього віку частіше мають погіршення функції нирок; тому слід бути обережним при лікуванні пацієнтів літнього віку тенофовіру дизопроксилу fumarатом (див. нижче).

Допоміжні речовини

Пацієнтам з рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід приймати цей препарат.

4.5 Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії

Взаємодії, що стосуються ламівудину

Одночасне застосування з триметопримом/сульфаметоксазолом призводить до збільшення площі ламівудину під кривою концентрації на 40%. Коригування дози Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не потрібне. Ламівудин не впливає на фармакокінетику триметоприму або сульфаметоксазолу.

Взаємодії, що стосуються тенофовіру

Диданозин

Одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину не рекомендується (див. Розділ 4.4 та таблицю нижче).

Лікарські засоби, що виводяться нирками

Оскільки тенофовір виводиться переважно нирками, одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з лікарськими засобами, що знижують функцію нирок або конкурують за активну канальцеву секрецію через транспортні білки hOAT 1, hOAT 3 або MRP 4 (наприклад, цидофовір), може збільшити сироваткову концентрацію тенофовіру та/або лікарських засобів, що застосовуються одночасно.

Слід уникати застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з нефротоксичними лікарськими засобами, такими як аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір або інтерлейкін-2 (див. Розділ 4.4).

Враховуючи, що такролімус може впливати на функцію нирок, рекомендується ретельний нагляд при одночасному застосуванні з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

Взаємодії, що стосуються ефавірензу

Ефавіренз виводиться шляхом метаболізму в печінці, головним чином каталізується ізоформою CYP2B6 генетично поліморфного цитохрому (CYP) 450, а також CYP3A. Тому засоби, що змінюють активність CYP2B6 або CYP3A, можуть змінювати концентрацію ефавірензу в плазмі крові.

Ефавіренз є клінічно важливим індуктором ферментів цитохрому P450, таких як CYP3A4; тому можуть виникати взаємодії з лікарськими засобами, що метаболізуються цим шляхом. *In vitro* ефавіренз також є інгібітором UDP-глюкуронозилтрансфераз, CYP3A4, CYP2C9 та CYP2C19. У переважній більшості випадків, коли ефавіренз взаємодіє *in vivo* з відомими субстратами CYP3A, чистим результатом після багаторазових доз є зменшення системної експозиції препарату, що взаємодіє з ефавірензом. Хоча ефавіренз може діяти *in vivo* як чистий інгібітор CYP3A4 після перших доз, не було продемонстровано, що це відбувається після початку індукції CYP3A4.

Ефавіренз не слід застосовувати одночасно з терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, бепридилом або похідними ріжків, оскільки це може призвести до зміни концентрації цих препаратів у плазмі крові.

¹Торгові назви не прекваліфікуються ВООЗ. Це затверджується місцевим органом з регулювання лікарських засобів. У цьому WHOPAR запатентована назва лише як приклад.

Таблиця лікарських взаємодій для таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарат/ламівудин/ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг

Наступний список взаємодій не слід розглядати як вичерпний, а як репрезентативний для класів лікарських засобів, щодо яких слід виявляти обережність (підвищений вплив позначається як «↑», зменшений вплив позначається «↓», без змін як «↔», тричі на день «т.н.д.», двічі на день як «д.н.д.» і один раз в день як «о.р.н.д.»).

Лікарські засоби за терапевтичним спрямуванням	Взаємодія	Рекомендації щодо одночасного застосування
Антиінфекційні засоби		
Антиретровірусні препарати		
Аналоги нуклеозидів		
Зидовудин Ставудин Абакавір	Взаємодія відсутня	
Абакавір / тенофовір		Абакавір та Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід застосовувати одночасно, оскільки, очікується, що аддитивний ефект абакавіру буде обмежений або відсутній
Емтрицитабін / ламівудин		Емтрицитабін та Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід приймати одночасно, через подібність між емтрицитабіном та ламівудином та, як очікується, відсутність адитивних ефектів як наслідок (див. Розділ 4.4.),
Диданозин (400 мг один раз на добу) / тенофовір	Didanosine AUC ↑ 40-60%	Ризик побічних ефектів, пов'язаних з диданозином (наприклад, панкреатит, лактоацидоз, як було виявлено, збільшений, а клітини CD4 можуть значно зменшитися при одночасному застосуванні. Також застосування диданозину у дозі 250 мг одночасно з тенофовіром у кількох різних комбінаціях антиретровірусних препаратів) було пов'язане з високим рівнем вірусологічної недостатності. Одночасне застосування Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не рекомендується (див. розділ 4.4).
Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази		
Невірапін Етраверин		Одночасне застосування з Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не рекомендується через адитивну токсичність та

		відсутність користі з точки зору ефективності.
<i>Інгібітори протеаз</i>		
Фосампренавір/ритонавір (700/100 мг дворазово)/ефавіренз	ампренавір $C_{trough} \downarrow 17\%$ Немає значної взаємодії з режимом прийому двічі на день у стабільному стані.	Коригування дози не потрібне.
Фосампренавір/ритонавір (1400/200 мг щоденно)/ефавіренз	Ампренавір $C_{min} \downarrow 36\%$ у стабільному стані	Уникайте одночасного застосування Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки та прийому фосампренавіру один раз на день.
Саквінавір НСГ/ритонавір (1000/100 мг двічі на добу)/ефавіренз	Клінічно значущої взаємодії не відзначено.	Недостатньо даних для надання рекомендацій щодо дозування саквінавіру з ритонавіром або без нього при одночасному застосуванні з Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки. Одночасне застосування із саквінавіром та ритонавіром або без нього не рекомендується.
Індінавір (800 мг внутрішньовенно) / ефавіренз	Індінавір $AUC \downarrow 31\%$, $C_{trough} \downarrow 40\%$	Одночасне застосування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарату/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки з непотенційованим індінавіром не рекомендується.
Індінавір/ритонавір (800/100 мг дворазово)/ефавіренз	Індінавір $AUC_{ss} \downarrow 25\%$, $C_{trough} \downarrow 50\%$	Одночасне застосування Одночасне застосування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарату/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки з потенційованим індінавіром рекомендується лише тоді, коли є можливість контролювати концентрацію індінавіру в плазмі крові.
Ритонавір (500 мг дворазово) / ефавіренз	Дослідження взаємодій показали помірне збільшення AUC як для ритонавіру, так і для ефавірензу.	Уникайте одночасного застосування Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки з повною дозою ритонавіру через низьку переносимість.
Нельфінавір (різні дози) / ефавіренз	Дослідження взаємодій показали	Одночасне застосування з таблетками тенофовіру

	різні результати, включаючи збільшення AUC та C_{min} нелфінавіру на 20%, а також зменшення AUC на 25% та зменшення C_{min} на 45%.	дизопроксилу фумарат/ламівудин/ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг рекомендується лише тоді, коли є можливість контролювати концентрацію нелфінавіру в плазмі крові.
Лопінавір / ритонавір м'які капсули або пероральний розчин / ефавіренз Таблетки лопінавір/ритонавір (400/100 мг дворазово) (500/125 мг дворазово) /ефавіренз Лопінавір/ритонавір (400 мг/100 мг дворазово) /тенофовір	Істотне зниження дії лопінавіру. Лопінавір $C_{min} \downarrow \approx 40\%$ Концентрації лопінавіру подібно до лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг двічі на день без ефавірензу Лопінавір/ритонавір Немає значного впливу на параметри ФК лопінавіру/ритонавіру. Тенофовір AUC $\uparrow 32\%$ $C_{max} \leftrightarrow$ $C_{min} \uparrow 51\%$	Недостатньо даних для того, щоб дати рекомендації щодо дозування лопінавіру/ритонавіру при одночасному застосуванні з Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки. Одночасне застосування лопінавіру/ритонавіру з таблетками тенофовіру дизопроксилу фумарат/ламівудин/ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг не рекомендується.
Атазанавір/ритонавір/тенофовіру дизопроксилу фумарат (300 мг щоденно/100 мг щоденно/300 мг щоденно)	Атазанавір AUC $\downarrow 25\%$ (від 42 до $\downarrow 3$) $C_{max} \downarrow 28\%$ ($\downarrow 50$ до $\uparrow 5$) $C_{min} \downarrow 26\%$ (від 46 до $\uparrow 10$) Одночасне застосування атазанавіру/ритонавіру з тенофовіром призвело до збільшення концентрації тенофовіру. Більш високі концентрації тенофовіру можуть спричиняти побічні ефекти, пов'язані з тенофовіром, включаючи ниркові розлади.	Одночасне застосування атазанавіру/ритонавіру з Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не рекомендується.

Атазанавір/ритонавір/ефавіренз (400 мг щоденно/100 мг щоденно/600 мг щоденно, все вживається з їжею)	Атазанавір AUC $\leftrightarrow$ * (від 9% до $\uparrow$ 10%) $C_{\max}$ $\uparrow$ 17%* ($\uparrow$ 8 до $\uparrow$ 27) $C_{\min}$ $\downarrow$ 42%* (від 31 до $\downarrow$ 51)	
Атазанавір/ритонавір/ефавіренз (400 мг щоденно/200 мг щоденно/600 мг щоденно, все вживається з їжею)	Атазанавір AUC $\leftrightarrow$ */** (від 10% до $\uparrow$ 26%) $C_{\max}$ $\leftrightarrow$ */** (від 5% до $\uparrow$ 26%) $C_{\min}$ $\uparrow$ 12%*/** (від 16 до $\uparrow$ 49)	
	(Індукція CYP3A4). * Порівняно з атазанавіром 300 мг/ритонавіром 100 мг один раз на добу ввечері без ефавірензу. Це зниження $C_{\min}$ атазанавіру може негативно вплинути на ефективність атазанавіру. ** на основі історичного порівняння. Одночасне застосування ефавірензу з атазанавіром/ритонавіром не рекомендується.	

Handwritten signature



196

Типранавір/ритонавір/ефавіренз	Дані про взаємодію між типранавіром та ефавірензом відсутні	Слід уникати поєднання Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки та типранавір/ритонавір.
Дарунавір/ритонавір (300/100 мг двічі на добу)/ефавіренз	Дарунавір AUC↓13%, Cmin↓31%.	Клінічне значення змін концентрацій дарунавіру та ефавірензу не встановлено та може змінюватися залежно від, наприклад, наявності клінічно значущої резистентності до дарунавіру.
Дарунавір/ритонавір (300мг/100мг двічі на добу)/тенофовір	Ефавірензу AUC ↑ 21%, Cmin ↑ 17% Дарунавір Немає значного впливу на параметри ФК дарунавір/ритонавір. Тенофовір AUC ↑ 22% Cmin ↑ 37%	Дарунавір/ритонавір слід застосовувати з обережністю у поєднанні з Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки .
Антагоністи CCR-5		
Маравірок (100 мг двічі на добу) / ефавіренз 600 мг один раз на добу	Маравірок AUC ↓ 45% Cmax ↓ 51%	При одночасному лікуванні маравіроком та ефавірензом при відсутності посиленого ІП, дозування маравіроку слід збільшити до 600 мг двічі на день. Інші комбінації див. у КХЛЗ, що описує маравірок.
Інгібітори інтегрази		
Ралтегравір (400 мг разова доза) / ефавіренз Ралтегравір (400 мг двічі на день) / тенофовір	Ралтегравір AUC ↓ 36% AUC ↑ 49% Cmax ↑ 64%	При одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату/ламівудину/ефавірензу 300 мг/300 мг/400 мг не потрібно коригувати дозу.
Протигрибкові засоби		
Кетоконазол (400 мг разова доза; ефавіренз 600 мг в стабільному стані) / ефавіренз	Кетоконазол AUC ↓ 72%	Слід розглянути альтернативний протигрибковий засіб або скористатися моніторингом терапевтичних препаратів (TDM), якщо такий є.
Ітраконазол (200 мг двічі на добу) / ефавіренз	Ітраконазол AUC у стабільному стані ↓ 39%, Cmin ↓ 44%	Слід розглянути альтернативний протигрибковий засіб або використовувати TDM, якщо такий є.
Посаконазол (400 мг двічі на добу / 400 мг 1 раз в день) / ефавіренз	Посаконазол AUC ↓ 50% Cmax ↓ 45%	Слід уникати одночасного застосування посаконазолу та ефавірензу.
Флуконазол (200 мг 1 раз на	Немає значної	

добу) / ефавіренз	взаємодії	
Вориконазол (200 двічі на добу) / Ефавіренз (600 мг)	Немає даних	Не слід одночасно призначати ефавіренз та вориконазол у стандартних дозах.
Вориконазол (200 мг двічі на день) / ефавіренз 400 мг щодня	Вориконазол AUC _{ss} ↓ 77%; ефавіренз AUC _{ss} ↑ 44%	Зменшення дози ефавірензу з вориконазолом у стандартній дозі призводить до значних змін у фармакокінетиці обох препаратів, тому їх не слід застосовувати одночасно.
Вориконазол (400 мг двічі на добу) / ефавіренз 300 мг один раз на добу	Вориконазол AUC _{ss} ↓ 7%; ефавіренз AUC _{ss} ↑ 17%; обидва порівняно зі стандартними дозами вориконазолу та ефавірензу (200 мг двічі на добу та 600 мг щодня) відповідно	Якщо необхідне одночасне застосування, вориконазол слід дозувати 400 мг двічі на добу, а ефавіренз - 300 мг один раз на добу. Оскільки зменшення дози ефавірензу не можна компенсувати за рахунок Тенофовір /Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки, слід застосовувати альтернативні препарати ефавірензу, тенофовіру та ламівудину (див. Розділ 4.3).
Антибактеріальні/протитуберкульозні засоби		
Кларитроміцин (500 мг двічі на добу, багаторазові дози) / ефавіренз	Кларитроміцин AUC ↓ 39%; 14-ОН-хлоритроміцин AUC ↑ 34%	Клінічне значення цих змін у концентрації кларитроміцину, якщо такі є, невідоме. Висока частота висипань спостерігалася при одночасному застосуванні препаратів у здорових добровольців. При можливості замінити на азитроміцин.
Азитроміцин (600 мг разова доза) / ефавіренз (400 мг один раз на день),	Немає клінічно значущої фармакокінетичної взаємодії	Коригування дози для обох лікарських засобів не потрібне
Рифампіцин (600 мг 1 раз на добу, багаторазові дози)/ ефавіренз	Ефавіренз AUC ↓ 26%, C _{min} ↓ 32%	Слід враховувати, що при одночасному лікуванні доза ефавірензу збільшується з 600 мг до 800 мг один раз на добу.
Рифабутин (300 мг 1 раз на добу) / ефавіренз	Рифабутин AUC _{ss} ↓ 38%	При одночасному лікуванні необхідно збільшити дозу рифабутину на 50%
Протималарійні засоби		
Атоваквон Хлорохін Мефлохін Прогуаніл, Сульфадоксин Піриметамін / ефавіренз	Немає офіційних досліджень взаємодії. Взаємодія з лікарськими засобами та безпека при одночасному застосуванні з ефавірензом	

Лікарська справа



	оцінювалась не систематично; на теоретичній основі клінічно значущі лікарські взаємодії з ефавірензом мало ймовірні	
Амодіахін/артесунат (600/250 мг один раз на добу)/ефавіренз	Дослідження взаємодії (EFV у стабільному стані) було припинено після того, як у перших двох добровольців виявили безсимптомне, але значне підвищення рівня печінкових ферментів після триденного курсу лікування амодіахіном. AUC амодіахіну ↑ 114 і 302% відповідно	Можливе збільшення токсичного впливу на печінку. Слід уникати одночасного застосування.
Хінін / ефавіренз	Немає офіційних досліджень взаємодії. Хінін широко метаболізується CYP3A. Одночасне застосування з ефавірензом може зменшити вплив хініну та зменшити протималарійний ефект	Якщо є можливість, при одночасному лікуванні з ефавірензом слід використовувати альтернативний препарат хініну
Люмефантрин, галофантрин / ефавіренз	Офіційних досліджень взаємодії немає. Ці агенти метаболізуються CYP3A; отже, одночасне лікування ефавірензом може зменшити концентрацію.	Не рекомендується одночасне використання
Артемізинін та його похідні / ефавіренз	Немає офіційних досліджень взаємодії. Артемізинін та його похідні перетворюються в активні метаболіти за допомогою CYP3A. Вплив ефавірензу може зменшитися.	

	Емпіричні дані відсутні, а можливі клінічні наслідки невідомі	
ПРОТИВІРУСНІ ЗАСОБИ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ГЕПАТИТІ В		
Адефовір дипівоксил / тенофовір	AUC ↔ C _{max} ↔	Тенофовіру дизопроксилу фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід приймати одночасно з адефовіром дипівоксилом через очікувану відсутність адитивної реакції (див. Розділ 4.4).
Ентекавір (1 мг щоденно)	AUC ↔ C _{max} ↔	Немає клінічно значущих фармакокінетичних взаємодій при одночасному застосуванні Тенофовіру дизопроксилу фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки з ентекавіром.
ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ		
Карбамазепін (400 мг 1 раз на добу) / ефавіренз	Карбамазепін AUC _{ss} ↓ 27%, C _{min} ↓ 35%; ефавіренз AUC _{ss} ↓ 36%, C _{min} ↓ 47%	Слід уникати одночасного застосування, якщо не можна контролювати концентрацію карбамазепіну та ефавірензу в плазмі.
Фенітоїн / ефавіренз	Дослідження взаємодії відсутні. Кліренс фенітоїну та ефавірензу, ймовірно, буде збільшений.	Слід уникати одночасного застосування, якщо не можна контролювати концентрацію карбамазепіну та ефавірензу в плазмі.
Вальпроєва кислота (250 мг двічі на добу) / ефавіренз	Немає ймовірності значної взаємодії.	
Вігабатрін	Немає ймовірності значної взаємодії	Тенофовіру дизопроксилу фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки та вігабатрін можна застосовувати одночасно без коригування дози.
СЕРЦЕВО-СУДИННІ ПРЕПАРАТИ		
Блокатори кальцієвих каналів		
Дилтіазем (240 мг щоденно) / ефавіренз	Дилтіазем AUC ↓ 69% Деацетилдилтіазем AUC ↓ 75% N-монодезметил-дилтіазем AUC ↓ 37%	Слід контролювати клінічну реакцію дилтіазему та при необхідності збільшити дозу.
Верапаміл, фелодипін, ніфедипін, нікардіпін /	Взаємодія не вивчена.	Слід контролювати клінічні реакції і при необхідності

ефавіренз	Концентрація блокаторів кальцієвих каналів, ймовірно, буде знижена при одночасному лікуванні з ефавірензом.	збільшити дозу блокаторів кальцієвих каналів.
Гіполіпідемічні засоби		
Аторвастатин (10 мг 1 раз на добу) / ефавіренз	Аторвастатин AUC ↓ 43% Повна активна частина AUC ↓ 34%	Необхідно періодично контролювати рівень холестерину та збільшувати дозу аторвастатину у разі недостатньої ефективності.
Правастатин (40 мг один раз на добу) / ефавіренз	Правастатин AUC ↓ 40%	Необхідно періодично контролювати рівень холестерину та збільшувати дозу правастатину у разі недостатньої ефективності.
Симвастатин 40 мг один раз на добу) / ефавіренз	Симвастатин AUC ↓ 69% Повна активна частина AUC ↓ 60%	Необхідно періодично контролювати рівень холестерину та збільшувати дозу симвастатину у разі недостатньої ефективності.
Розувастатин / ефавіренз	Взаємодія не вивчена. Розувастатин виводиться переважно у незміненому вигляді з фекаліями; тому метаболічна взаємодія препарату з ефавірензом не очікується.	
ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Етінілестрадіол/норгестимат (0,035 мг + 0,25 мг щоденно) / ефавіренз	Концентрація етінілестрадіолу не змінюється. AUC левоноргестрелу ↓ 83%, AUC норелгестроміну ↓ 64% (активні метаболіти).	Додатково до оральних контрацептивів слід використовувати інші надійні методи бар'єрної контрацепції.
DMPA (150 мг внутрішньовенно разова доза) / ефавіренз	Фармакокінетика та ефективність DMPA не змінювалися через одночасне лікування ефавірензом	Через обмежену доступну інформацію, крім гормональної контрацепції, необхідно використовувати інші надійні методи бар'єрної контрацепції.
Етоногестрел (імплантат) / ефавіренз	Взаємодія не вивчена. Через індукцію ефавірензу СУРЗА можна очікувати зниження	Окрім гормональної контрацепції, необхідно використовувати інші надійні методи бар'єрної контрацепції.

	концентрації етоногестрелу. Повідомлялося про постмаркетингові повідомлення про неефективність контрацептивів з етоногестрелом у пацієнтів, які отримували ефавіренз	
ІМУНОДЕПРЕСАНТИ		
Такролімус, циклоспорин, сиролімус / ефавіренз	Взаємодія формально не вивчена. При одночасному лікуванні ефавірензом можна очікувати зниження концентрації цих імунодепресантів.	Можливо, знадобиться корекція дози імунодепресантів. Під час початку або припинення терапії Тенофовіру дизопроксилу фумарат/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки рекомендується ретельний моніторинг концентрацій імунодепресантів протягом щонайменше 2 тижнів (до досягнення сталої концентрації).
ІНШЕ		
Метадон / ефавіренз	AUC метадону ↓ 52%	Слід контролювати симптоми абстиненції та при необхідності збільшувати дозу метадону.
Бупренорфін / ефавіренз	Бупренорфін AUC ↓ 50%; норбупренорфін AUC ↓ 71% (активний метаболіт) Незважаючи на зменшення концентрації, жоден пацієнт у дослідженні не мав симптомів синдрому відміни	Слід контролювати симптоми абстиненції та при необхідності збільшувати дозу бупренорфіну.
Варфарин / ефавіренз	Немає доступних досліджень взаємодії. Одночасне застосування може зменшити (і з меншою ймовірністю збільшити) концентрацію варфарину.	Необхідно контролювати МНВ. Може знадобитися коригування дози варфарину.
Лоразепам (разова доза 2 мг) / ефавіренз	Лоразепам AUC ↑ 7% (від ↑ 1 до	Немає необхідності коригувати дозу

	↑ 14)	
Мідазолам, Тріазолам / ефавіренз	Відсутні дослідження взаємодії	Ці бензодіазепіни метаболізуються CYP3A. Хоча ефавіренз є індуктором CYP3A <i>in vivo</i> , він діє як інгібітор <i>in vitro</i> . Вплив одночасного застосування на фармакокінетику мідазоламу та триазоламу невідомий. Одночасно застосовувати слід з обережністю.
Звіробій (<i>hypericum perforatum</i>) / ефавіренз	Відсутні дослідження взаємодії	Супутнє лікування протипоказане. Одночасне застосування може знизити рівень ефавірензу та спричинити вірусологічну недостатність.

4.6 Вагітність та період лактації

Жінки репродуктивного віку

На підставі даних досліджень на тваринах, рекомендується уникати вагітності, жінкам, які отримують ефавіренз, один із компонентів Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки. Бар'єрну контрацепцію завжди слід використовувати в поєднанні з іншими методами контрацепції (наприклад, оральними або іншими гормональними контрацептивами). Через тривалий період напіввиведення ефавірензу рекомендується застосовувати адекватні засоби контрацепції протягом 12 тижнів після припинення приймання ефавірензу. Жінки репродуктивного віку повинні пройти тестування на вагітність до початку прийому таблеток тенофовіру дизопроксилу фумарату/ламівудину/ефавірензу 300 мг/300 мг/400 мг.

Вагітність

Дослідження ефавірензу на тваринах показали репродуктивну токсичність, включаючи виражену тератогенну дію (див. Розділ 5.3). Повідомлялося про випадки дефектів нервової трубки у немовлят, народжених жінками у першому триместрі. Наявні постмаркетингові дані (www.apregistry.com), що включають достатню кількість вагітностей, щоб виключити подвійне збільшення від вихідного рівня, не демонструють збільшення кількості вад розвитку у матерів, які зазнали впливу ефавірензу, ні будь-якої конкретної моделі вад розвитку. Ефавіренз не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності.

Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив тенофовіру дизопроксилу фумарату на вагітність, внутрішньоутробний розвиток, пологи або постнатальний розвиток (див. Розділ 5.3). У людини безпека застосування тенофовіру під час вагітності до кінця не встановлена. Проте було відстежено достатню кількість концентрацій у першому триместрі, щоб виявити принаймні подвійне збільшення ризику загальних вроджених вад. Не спостерігалось збільшення вроджених вад (www.apregistry.com).

Не повідомлялося про підвищений ризик вроджених вад під час застосування ламівудину (www.apregistry.com). Однак не можна виключати ризики для плоду.

192

Через можливі тератогенні ефекти ефавірензу, тенофовіру дизопроксилу фумарату/ламівудину/ефавірензу 300 мг/300 мг/400 мг таблетки не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності, а застосовувати лише протягом наступного триместру, якщо вважається, що користь переважає ризик.

Грудне вигодовування

Дослідження на тваринах показали, що тенофовір виводиться з молоком. Невідомо, чи виділяється тенофовір у жіноче молоко. Ламівудин проникає у грудне молоко годуючих матерів. Невідомо, чи виділяється ефавіренз у жіноче молоко.

Перш ніж консультувати пацієнтів з цього питання, слід ознайомитися з поточними рекомендаціями щодо ВІЛ та грудного вигодовування (наприклад, рекомендаціями ВООЗ). Бажані варіанти можуть відрізнятися залежно від місцевих обставин.

4.7 Вплив на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами

Досліджень щодо впливу на здатність керувати автомобілем та працювати з механізмами не проводилося. Однак повідомлялося про запаморочення під час лікування ефавірензом та тенофовіру дизопроксилу фумаратом. Ефавіренз також може спричинити порушення концентрації та/або сонливості. Пацієнтів слід попередити, що якщо вони відчують ці симптоми, вони повинні уникати потенційно небезпечних завдань, таких як водіння та робота з механізмами.

4.8 Побічні ефекти

У контрольованих клінічних випробуваннях під час лікування інфекції ВІЛ-1 ефавірензом, ламівудином та/або тенофовір дизопроксилу фумаратом повідомлялося про такі побічні явища.

Нижче наведені побічні реакції що вважаються принаймні можливо пов'язаними з лікуванням, за системою організму, класом органів та абсолютною частотою. Частоти визначаються як дуже часті ($\geq 1/10$), часті ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасті ($\geq 1/1000$, $<1/100$), рідкісні ($\geq 1/10\,000$, $<1/10\,000$), дуже рідкісні ($<1/10\,000$). Крім того, перераховані побічні реакції, виявлені під час застосування у післяреєстраційний період (категорія частот: «невідомо»). Оскільки вони повідомляються добровільно від популяції невідомого розміру, неможливо оцінити частоту. Ці події були включені через їх потенційний причинно-наслідковий зв'язок з активними компонентами Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки, враховуючи також їх серйозність та кількість повідомлень.

Порушення обміну речовин і харчування

Дуже часто: підвищення рівня тригліцеридів натще, загального холестерину, ліпопротеїнів високої та низької щільності, гіпофосфатемії

Рідко: молочнокислий ацидоз

Невідомо: ліподистрофія, гіпокаліємія.

Порушення системи крові та лімфатичної системи

Нечасто: нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія

Дуже рідко: чиста аплазія еритроцитів

Порушення дихання, грудної клітки та середостіння

Поширені: кашель, назальні симптоми

Дуже рідко: задишка

Розлади нервової системи

Дуже часто: запаморочення

Поширені: аномальні сни, порушення уваги, головний біль, безсоння, сонливість.

Нечасто: збудження, амнезія, атаксія, порушення координації, стан сплутаності свідомості, судоми, ненормальне мислення

Дуже рідко: периферична нейропатія (парестезії)

Невідомо: тремор

Психічні розлади

Поширені: тривога і депресія

Нечасто: впливають на лабільність, агресію, ейфоричний настрій, галюцинації, манію, параною, спробу самогубства, суїцидальні думки

Невідомо: невроз, самогубство

Гепатобіліарні порушення

Часто: підвищення рівня печінкових ферментів

Нечасто: гострий гепатит

Невідомо: печінкова недостатність, стеатоз печінки

Ниркові та сечові розлади:

Рідко: гостра ниркова недостатність, ниркова недостатність, проксимальна ниркова тубулопатія (включаючи синдром Фанконі), підвищення рівня креатиніну в сироватці крові

Дуже рідко: гострий каналцевий некроз

Невідомо: нефрит (включаючи гострий інтерстиціальний нефрит), нефрогенний нецукровий діабет

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини

Дуже часто: висип

Поширені: свербіж, випадіння волосся

Нечасто: мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона

Невідомо: фотоалергічний дерматит

Порушення опорно-рухового апарату та сполучної тканини

Поширені: артралгія, міалгія

Невідомо: рабдоміоліз, остеомалія (проявляється як біль у кістках і рідко сприяє переломам), м'язова слабкість, міопатія, остеонекроз (див. Розділ 4.4.)

Порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз

Нечасто: гінекомастія

Порушення з боку органів зору

Нечасто: помутніння зору

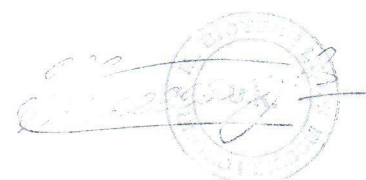
Порушення з боку органів слуху та лабіринту

Нечасто: запаморочення

Невідомо: шум у вухах

Шлунково-кишкові розлади

Дуже часто: діарея, нудота, блювання



Часто: біль у животі, метеоризм

Нечасто: гострий панкреатит

Загальні розлади

Часто: втома, нездужання, лихоманка

Невідомо: синдром відновлення імунітету (див. Розділ 4.4), почервоніння

Опис окремих побічних реакцій

Ниркова тубулопатія

Наступні побічні реакції, перелічені під заголовками систем організму вище, можуть виникнути як наслідок проксимальної ниркової тубулопатії, спричиненої тенофовіру дизопроксилилу фумаратом: рабдоміоліз, остеомалія (проявляється як біль у кістках і рідко сприяє переломам), гіпокаліємія, м'язова слабкість, міопатія та гіпофосфатемія. Вважається, що ці реакції не є причинно-наслідковою від терапії таблетками тенофовіру дизопроксилилу фумарату/ламівудину/ефавірензу 300 мг/300 мг/400 мг за відсутності проксимальної ниркової тубулопатії.

Симптоми нервової системи

Симптоми з боку нервової системи є загальними для ефавірензу, одного з компонентів Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки. У клінічних контрольованих дослідженнях ефавірензу симптоми нервової системи від помірної до важкої інтенсивності відчували 19 % (тяжкі 2 %) пацієнтів, а 2 % пацієнтів припинили терапію через такі симптоми. Зазвичай вони починаються протягом перших одного-двох днів терапії ефавірензом і зазвичай зникають після перших двох-чотирьох тижнів. Вони можуть виникати частіше, якщо Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки приймають одночасно з їжею, можливо, через збільшення рівня ефавірензу в плазмі (див. Розділ 5.2). Здається, що дозування перед сном покращує переносимість цих симптомів (див. Розділ 4.2).

Кісткові ефекти тенофовіру у підлітків

Вплив тенофовіру на кісткову масу у тих, хто ще росте, є особливою теоретичною проблемою безпеки. Оцінка побічних реакцій ґрунтується на одному рандомізованому дослідженні у 87 педіатричних пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1 (віком від 12 до <18 років), які отримували лікування тенофовіром (N = 45) або плацебо (N = 42) у поєднанні з іншими антиретровірусними засобами протягом 48 тижнів. Ефекти на кістку, які спостерігалися у дітей віком від 12 років і старші, такі як збільшення регенерації кісток, відповідали тим, що спостерігалися у клінічних дослідженнях для дорослих (див. Розділ 4.4).

4.9 Передозування

У разі передозування пацієнта необхідно обстежити на наявність ознак токсичності (див. Розділи 4.8 та 5.3) та за необхідності застосувати стандартне підтримуюче лікування.

Деякі пацієнти, які випадково прийняли 600 мг ефавірензу двічі на добу, повідомляли про посилення симптомів з боку нервової системи. Один пацієнт відчув мимовільні скорочення м'язів. Можливе застосування активованого вугілля для полегшення виведення неабсорбованого ефавірензу. Специфічного антидоту для передозування ефавірензом

205

немає. Оскільки ефавіренз в значній мірі зв'язується з білками, діаліз навряд чи виведе значну його кількість з крові.

Тенофовір можна вивести гемодіалізом; середній кліренс тенофовіру при гемодіалізі становить 134 мл/хв. Виведення тенофовіру шляхом перитонеального діалізу не вивчалось.

Оскільки незначна кількість ламівудину була видалена за допомогою (4-годинного) гемодіалізу, безперервного амбулаторного перитонеального діалізу та автоматизованого перитонеального діалізу, невідомо, чи безперервний гемодіаліз надасть клінічну користь у разі передозування ламівудину.

5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

5.1 Фармакодинамічні властивості

Фармакотерапевтична група: Протівірусні засоби для лікування ВІЛ -інфекцій, комбінації, код АТС: J05AR11.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Ефавіренз є нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази (NNRTI) ВІЛ-1. Ефавіренз зв'язується безпосередньо зі зворотною транскриптазою та блокує РНК-залежну та ДНК-залежну ДНК-полімеразну активність, викликаючи конформаційну зміну, яка спричиняє порушення каталітичної ділянки ферменту. Активність ефавірензу не конкурує з матричними або нуклеозидтрифосфатами. Зворотна транскриптаза ВІЛ-2 та еукаріотичні ДНК-полімерази (такі як ДНК-полімерази людини α , β , γ або δ) не інгібуються ефавірензом.

Ламівудин, негативний енантіомер 2'-дезоксид-3'-тіацидину, є аналогом дидезоксинуклеозиду. Тенофовір дизопроксил фумарат *in vivo* перетворюється в тенофовір, нуклеозидмонофосфатний (нуклеотидний) аналог аденозинмонофосфату.

Ламівудин та тенофовір фосфорилуються клітинними ферментами з утворенням ламівудину трифосфату та тенофовіру дифосфату відповідно. Ламівудин трифосфат та тенофовір дифосфат конкурентно інгібують зворотну транскриптазу ВІЛ-1 (РТ), що призводить до припинення ланцюга ДНК. Обидві речовини активні проти ВІЛ-1 та ВІЛ-2, а також проти вірусу гепатиту В.

Резистентність

У значної частини пацієнтів, які страждають вірусологічною недостатністю під час прийому ефавірензу, розвивається резистентність до ефавірензу. Основними мутаціями, що відбуваються, є K103N, G190S/A/E та Y188L; однієї з цих мутацій достатньо, щоб викликати високу стійкість. Перехресна резистентність між ефавірензом та невірапіном або делавірином велика; тому пацієнти, які зазнали вірусологічної недостатності при застосуванні будь-якого з цих препаратів, ймовірно мають вірус, не сприйнятливий до ефавірензу, і навпаки. Зі збільшенням кількості мутацій NNRTI чутливість до ефавірензу також буде порушена.

Через тривалий період напіввиведення ефавірензу після припинення ефективної антиретровірусної терапії, що містить ефавіренз, може настати період функціональної монотерапії ефавірензом. Це може спричинити значну резистентність та погіршити

201

ефективність майбутньої терапії ефавірензом, невірапіном або делавіридином (див. Розділ 4.4)

У багатьох випадках, коли схема лікування, що містить ламівудин, виявляється невдалою, мутація M184V буде обрана на ранній стадії. M184V викликає високу стійкість до ламівудину (> 300-кратна знижена чутливість). Вірус з M184V розмножується гірше, ніж вірус дикого типу. M184V викликає високу стійкість до ламівудину (> 300-кратна знижена чутливість).

Дані *in vitro* свідчать про те, що продовження застосування ламівудину в антиретровірусному режимі, незважаючи на розвиток M184V, може забезпечити залишкову антиретровірусну активність (ймовірно, через погіршення вірусного стану). Клінічна значимість цих висновків не встановлена.

Перехресна резистентність, обумовлена мутацією M184V, обмежена в межах класу антиретровірусних засобів нуклеозид/нуклеотид. M184V надає повну перехресну стійкість проти емтрицитабіну. Зідовудин та ставудин зберігають свою антиретровірусну активність щодо резистентного до ламівудину ВІЛ-1. Абакавір зберігає свою антиретровірусну дію проти резистентного до ламівудину ВІЛ-1, що містить лише мутацію M184V. Мутант M184V демонструє <4-кратне зниження сприйнятливості до диданозину; клінічне значення цього невідомо.

Мутацію K65R вибирають *in vitro*, коли ВІЛ-1 культивують у присутності збільшення концентрації тенофовіру. Він також може виникнути *in vivo* після вірусологічної невдачі схеми лікування, включаючи тенофовір. K65R зменшує сприйнятливості до тенофовіру *in vitro* приблизно у 2 рази і був пов'язаний з відсутністю відповіді на схеми, що містять тенофовір.

Клінічні дослідження у пацієнтів з досвідом лікування оцінили антитіла ВІЛ-активності тенофовіру щодо штамів ВІЛ-1 з мутаціями аналогів тимідину (ТАМ), які не відбираються тенофовіром. Пацієнти, у яких ВІЛ виразив 3 або більше ТАМ, що включали мутацію M41L або L210W, показали знижену відповідь на тенофовір.

Клінічна ефективність

При одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксилу фумарату/ламівудину з ефавірензом у пацієнтів з ВІЛ-1, що раніше не отримували лікування, співвідношення пацієнтів з ВІЛ-РНК менше 50 копій/мл становило 76,3 % та 67,8 % на 48-му та 144-му тижнях лікування, відповідно.

5.2 Фармакокінетичні властивості

Ефавіренз

Всмоктування та біодоступність

Біодоступність становить від 40% до 45% без їжі. Їжа значно збільшує всмоктування. Час до пікових концентрацій у плазмі крові (3-5 годин) не змінювався після багаторазового дозування, а рівноважна концентрація у плазмі крові досягалася через 6-7 днів.

Після одноразової дози однієї Тенофовір/Ламівудин/Ефавіренз 300 мг/300 мг/400 мг таблетки у здорових добровольців середнє значення ($\pm$ SD) емавіренцу C_{max} становило 1584,052 ($\pm$ 551,8406) нг/мл та відповідне значення для AUC_{0-72h} становив 35676.476 ($\pm$

202

9531.4953) нг.год/мл. Середнє значення t_{max} ефавірензу становило 4.500 (діапазон: 0.500 - 6.000) годин.

Розподіл

Ефавіренз сильно зв'язується (більше 99%) з білками плазми людини, переважно з альбумінами. У пацієнтів, інфікованих ВІЛ-1, які отримували ефавіренз від 200 до 600 мг один раз на день протягом щонайменше одного місяця, були досягнуті середні концентрації спинномозкової рідини в 0,69% відповідної плазмової концентрації. Ця частка приблизно в 3 рази перевищує фракцію ефавірензу в плазмі, не зв'язану з білками (вільну).

Метаболізм

Ефавіренз переважно метаболізується системою цитохрому P450 до гідроксильованих метаболітів. Ці метаболіти по суті неактивні щодо ВІЛ-1. Дослідження *in vitro*, підтверджені спостереженнями *in vivo*, показують, що CYP3A4 та CYP2B6 є основними ізоферментами, що відповідають за метаболізм ефавірензу. Було показано, що ефавіренз індукує ферменти цитохрому P450, що призводить до індукції власного метаболізму.

Виведення

Ефавіренз має відносно тривалий кінцевий період напіввиведення від 17 до 154 годин після одноразового введення та 40–55 годин після багаторазового введення. У осіб з певними мутантними генотипами CYP2B6 (наприклад, генотипом T/T у G516T) кінцевий період напіввиведення може бути значно подовжений, а експозиція препарату вища. Ці генотипи особливо поширені серед африканців та афроамериканців. У пацієнтів з порушеннями функції печінки повідомлялося про менший кліренс ефавірензу та вищу експозицію препарату.

Приблизно 14 – 34% радіоактивно міченої дози ефавірензу виділяється із сечею, а менше 1% дози виводиться із сечею у вигляді незміненого ефавірензу.

Ламівудин

Всмоктування та біодоступність

Після перорального застосування ламівудин швидко всмоктується. Біодоступність становить від 80 до 85%.

Після введення однієї дози однієї таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату/ламівудину/ефавірензу 300 мг/300 мг/400 мг у здорових добровольців середнє значення ($\pm$ SD) ламівудину C_{max} становило 2152,270 ($\pm$ 608,3966) нг/мл та відповідне значення для AUC становив 12098,895 ($\pm$ 3034,3792) нг.год/мл. Середнє ($\pm$ SD) значення t_{max} ламівудину становило 1.750 (діапазон: 0.830 - 4.500) годин.

Одночасне застосування ламівудину з їжею призводить до затримки t_{max} та зниження C_{max} (зменшується на 47%). Однак на ступінь всмоктування (виходячи з AUC) ламівудину це не впливає.

Розподіл

Внутрішньовенні дослідження з ламівудином показали, що середній видимий об'єм розподілу становить 1,3 л/кг. Ламівудин проявляє лінійну фармакокінетику в діапазоні

203

терапевтичних доз і демонструє обмежену зв'язок з основними білками плазми крові (<36% сироваткового альбуміну *in vitro*).

Метаболізм

Метаболізм ламівудину є другорядним шляхом виведення. Ламівудин переважно очищується у незміненому вигляді при екскреції нирками. Імовірність метаболічної взаємодії препаратів з ламівудиновим низьким рівнем через незначний ступінь метаболізму в певних випадках (5-10%) та низька взаємозв'язок з білками плазми крові.

Виведення

Спостереження протягом періоду наповнення ламівудину становить 5-7 годин. Період наповнення впроваджував внутрішньоклітинну ламівудину трифосфату, що оцінюється приблизно у 22 роки. Середній системний клієнт ламівудину становить приблизно 0,32 л/рік/кг з переважно низьким кліренсом (> 70%), включаючи секретність каналів через систему органічного катіонного транспорту.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функцій нирок: Дослідження у пацієнтів з нирковою недостатністю показує, що на виведення ламівудину впливає порушення функцій нирок. Пацієнтам з кліренсом креатиніну рекомендується зменшити дозу до ≤ 50 мл/хв (див. Розділ 4.2).

Тенофовір дизопроксилу фумарат

Тенофовір дизопроксилу фумарат - це водорозчинний ефірний пролікарський засіб, який *in vivo* швидко перетворюється на тенофовір та формальдегід. Тенофовір внутрішньоклітинно перетворюється в монофосфат тенофовіру та до активного компонента - тенофовіру дифосфату.

Всмоктування

Після перорального введення тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам, інфікованим ВІЛ, тенофовіру дизопроксилу фумарат швидко всмоктується і перетворюється на тенофовір. Біодоступність перорально тенофовіру з тенофовіру дизопроксилу фумарату у пацієнтів натще склала приблизно 25%.

Введення тенофовіру дизопроксилу фумарату з їжею з високим вмістом жиру збільшувало біодоступність перорально, збільшуючи AUC тенофовіру приблизно на 40% та C_{max} приблизно на 14%.

Після введення однієї дози однієї таблетки тенофовіру дизопроксилу фумарату/ламівудину/ефавірензу 300 мг/300 мг/400 мг у здорових добровольців середнє ($\pm$ SD) значення C_{max} тенофовіру становило 276,176 ($\pm$ 77,2409) нг/мл та відповідне значення для AUC становив 2269,573 ($\pm$ 583,3770) нг.год/мл. Середнє ($\pm$ SD) значення t_{max} тенофовіру становило 1,250 (діапазон: 0,500 - 3 000) годин.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення рівноважний об'єм розподілу тенофовіру оцінювався приблизно у 800 мл/кг. Зв'язування тенофовіру з білками плазми крові та білка *in vitro* у діапазоні концентрацій тенофовіру від 0,01 до 25 мкг/мл відповідно становило менше 0,7 та 7,2%.



Виведення

Тенофовір виводиться переважно нирками шляхом фільтрації та активної каналцевої транспортної системи, приблизно 70-80% дози виводиться у незміненому вигляді з сечею після внутрішньовенного введення. Загальний кліренс оцінюється приблизно в 230 мл/год/кг (приблизно 300 мл/хв). За оцінками, нирковий кліренс становить приблизно 160 мл/год/кг (приблизно 210 мл/хв), що перевищує швидкість клубочкової фільтрації. Це вказує на те, що активна каналцева секреція є важливою частиною елімінації тенофовіру. Після перорального прийому кінцевий період напіввиведення тенофовіру становить приблизно 12-18 годин.

Дослідження встановили шлях активного каналцевого секрету тенофовіру, який потрапляє до клітин проксимальних каналців транспортерами органічних аніонів людини (hOAT) 1 і 3 і витікає у сечу за допомогою багаторезистентного білка 4 (MRP 4). Дослідження *in vitro* визначили, що ні тенофовір дизопроксил фумарат, ні тенофовір не є субстратами для ферментів CYP450.

Вік і стать

Обмежені дані щодо фармакокінетики тенофовіру у жінок не вказують на значний гендерний ефект. Експозиція тенофовіру, досягнута у пацієнтів-підлітків, які отримували пероральні добові дози тенофовіру 300 мг, була подібною до експозиції, досягнутої у дорослих, які отримували дозу тенофовіру 300 мг один раз на день.

Фармакокінетичні дослідження не проводилися у дітей або людей похилого віку (старше 65 років). Фармакокінетика спеціально не вивчена у різних етнічних групах.

Порушення функції нирок

Фармакокінетичні параметри тенофовіру були визначені після введення одноразової дози тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг до 40 пацієнтів, не інфікованих ВІЛ, не інфікованих ВГВ, з різним ступенем ниркової недостатності, що визначається відповідно до вихідного кліренсу креатиніну (CrCl) (нормальна функція нирок, коли CrCl > 80 мл/хв; легкий з CrCl = 50-79 мл/хв; помірний з CrCl = 30-49 мл/хв і важкий з CrCl = 10-29 мл/хв). Порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок, середня (%CV) експозиція тенофовіру збільшилася з 2185 (12%) нг · год/мл у пацієнтів з CrCl > 80 мл/хв відповідно до 3064 (30%) нг · год/мл, 6 009 (42%) нг · год/мл та 15 985 (45%) нг · год/мл у пацієнтів з легкою, помірною та тяжкою нирковою недостатністю. Очікується, що рекомендації щодо дозування пацієнтам з нирковою недостатністю та збільшенням інтервалу між дозуванням призведуть до вищих пікових концентрацій у плазмі крові та нижчого рівня C_{min} у пацієнтів із нирковою недостатністю порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Клінічні наслідки цього невідомі.

У пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності (ESRD) (CrCl <10 мл/хв), що потребують гемодіалізу, між діалізами концентрації тенофовіру значно зросли протягом 48 годин, досягаючи середнього C_{max} 1032 нг/мл та середнього AUC_{0-48 год} 42 857 нггод/мл. Рекомендується змінити інтервал дозування 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату у пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв або у пацієнтів, які вже страждають ШОЕ та потребують діалізу (див. Розділ 4.2).

Фармакокінетика тенофовіру у пацієнтів, які не перебувають на гемодіалізі, з кліренсом креатиніну <10 мл/хв, а також у пацієнтів із ШОЕ, керованими перитонеальною або іншими формами діалізу, не вивчалася.

Порушення функції печінки

Одноразова доза 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату вводилася пацієнтам, не інфікованим ВІЛ, не інфікованим ВГВ з різним ступенем печінкової недостатності, визначеним відповідно до класифікації Чайлда-П'ю-Теркотта (КПТ). Фармакокінетичні параметри тенофовіру істотно не змінювалися у пацієнтів з печінковою недостатністю, що свідчить про те, що коригування дози у цих пацієнтів не потрібне. Середні (%CV) C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ тенофовіру становили 223 (34,8%) нг/мл та 2050 (50,8%) нг · год/мл відповідно у нормальних пацієнтів порівняно з 289 (46,0%) нг/мл та 2,31 (43,5%) нг · год/мл у пацієнтів з помірною печінковою недостатністю та 305 (24,8%) нг/мл та 2740 (44,0%) нг · год/мл у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика

Тенофосфат має внутрішньоклітинний період напіврозпаду 10 годин в активованому та 50 годин у моонуклеарних клітинах периферичної крові, що знаходяться у стані спокою (ПВМК).

5.3 Доклінічні дані про безпеку

Ефавіренз

Доклінічні дані не виявили особливої небезпеки для людини, крім тих, що спостерігалися в клінічних дослідженнях на основі звичайних досліджень безпеки, фармакології, токсичності при повторних дозах та генотоксичності. У репродуктивних токсикологічних дослідженнях у 3 з 20 плодів/новонароджених мавп *Супомолгус*, які отримували дози ефавірензу, спостерігалися вади розвитку, що спричиняли концентрації ефавірензу у плазмі крові, подібні до тих, які спостерігалися у людей. Дослідження канцерогенності показали підвищену частоту виникнення пухлин печінки та легенів у самок мишей, але не у самців.

Ламівудин

Введення ламівудину у дослідженнях токсичності на тваринах у високих дозах не асоціювалося з будь-якою важливою токсичністю для органів. Ламівудин не був мутагенним у бактеріальних тестах, але виявив активність у цитогенетичному аналізі *in vitro* та аналізі лімфоми миші. Ламівудин не був генотоксичним *in vitro* у дозах, які давали концентрації у плазмі крові приблизно в 40-50 разів вище очікуваних клінічних рівнів у плазмі крові. Оскільки мутагенну активність ламівудину *in vitro* не вдалося підтвердити в тестах *in vivo*, зроблено висновок, що ламівудин не повинен становити генотоксичної небезпеки для пацієнтів, які проходять курс лікування.

Результати тривалих досліджень канцерогенності на щурах та мишах не виявили жодного канцерогенного потенціалу, відповідного для людини.

Тенофовір

Доклінічні дослідження, проведені на щурах, собаках та мавпах, виявили вплив на органи шлунково-кишкового тракту, нирок, кісток та зниження концентрації фосфатів у сироватці крові. Кісткова токсичність була діагностована як остеомаліяція (мавпи) та зниження мінеральної щільності кісток (щури та собаки). Результати досліджень на щурах та мавпах показали, що спостерігалася пов'язане з речовиною зниження кишкового всмоктування фосфату з потенційним вторинним зниженням мінеральної щільності

кісткової тканини. Однак не можна зробити висновок щодо механізму (механізмів), що лежать в основі цієї токсичності.

Репродуктивні дослідження проводили на щурах та кроликах. Не було жодного впливу на параметри спарювання чи фертильності, а також на будь-які параметри вагітності чи плоду. Грубих змін плоду м'яких або скелетних тканин не було. Тенофовір дизопроксил фумарат знижував індекс життєздатності та масу дитинчат у дослідженнях перинатальної токсичності.

Дослідження генотоксичності показали, що тенофовір дизопроксил фумарат був негативним у аналізі мікроядра кісткового мозку миші *in vivo*, але був позитивним для індукування передніх мутацій у аналізі клітин лімфоми миші L5178Y *in vitro* за наявності або відсутності метаболічної активації S9. Тенофовір дизопроксил фумарат був позитивним у тесті Еймса (штам TA 1535) у двох з трьох досліджень, один раз у присутності суміші S9 (збільшення у 6,2-6,8 рази) та один раз без суміші S9. Тенофовір дизопроксил фумарат також був слабо позитивним у тесті позапланового синтезу ДНК *in vivo* / *in vitro* у первинних гепатоцитах щурів.

Тенофовір дизопроксил фумарат не виявив канцерогенного потенціалу в довгостроковому дослідженні канцерогенності при пероральному застосуванні на щурах. Довготривале дослідження канцерогенності в ротовій порожнині на мишах показало низьку частоту пухлин дванадцятипалої кишки, що, ймовірно, пов'язано з високими місцевими концентраціями тенофовіру дизопроксилу фумарату в шлунково-кишковому тракті у дозі 600 мг/кг/добу. Хоча механізм утворення пухлини невизначений, результати навряд чи матимуть значення для людини.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

6.1 Перелік допоміжних речовин

Ядро таблетки

Целюлоза мікрокристалічна

Натрію кроскармелоза

Гідроксипропілцелюлоза

Натрію лаурилсульфат

Заліза оксид

Лактоза, моногідрат

Магнію стеарат.

Плівкова оболонка

Спирт полівініловий, титану діоксид, макрогол/ПЕГ, тальк

6.2 Несумісність

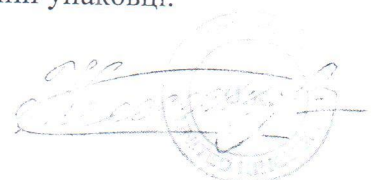
Не застосовується.

6.3 Термін придатності

36 місяців

6.4 Особливі умови зберігання

Зберігати при температурі не вище 30 °C. Зберігати в оригінальній упаковці.



6.5 Вид і вміст контейнера

Флакони з ПВШ (поліетилену високої щільності) на 30 таблеток.

6.6 Інструкції з використання, поводження та утилізації

Особливих вимог немає.

7. ВЛАСНИК ДОЗВОЛУ НА ПРОДАЖ

Майлан Лабораторіс Лімітед, Індія

ПОСИЛАННЯ:

Загальні довідкові джерела для цієї КХЛЗ включають:

Схвалене маркування у заявці на новий лікарський засіб від Управління з контролю за продуктами та лікарськими засобами 208255, SYMFILLO, за посиланням: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208255s0001bl.pdf

Європейська КХЛЗ, Суствіа, за посиланням:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf

Європейська КХЛЗ, Віреад, за посиланням:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf

Віреад, Інформація про призначення США, за посиланням: available at: www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf

Європейська КХЛЗ, Елівір, за посиланням:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf

ВООЗ: за посиланням: ВООЗ: Антиретровірусна терапія ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків, за посиланням:

http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

Додаткові посилання, що мають відношення до розділів КХЛЗ, включають:

Розділ 4.5

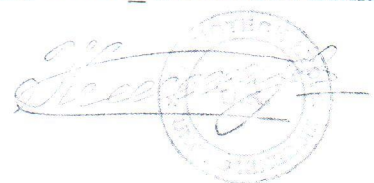
van Leth et al Lancet. 2004;363:1253-63 Європейська КХЛЗ Телзір, за посиланням: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf

Європейська КХЛЗ Кріксіван, за посиланням: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf

Smith et al. Antimicrob Agents Chemother, 2005, 49(8): 3558-3561 Калетра, Наукові обговорення, за посиланням:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf

Європейська КХЛЗ Аптівус, за посиланням: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf



208

Європейська КХЛЗ Презіста, за посиданням:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
Sriwiriyaajan et al. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:479-83 Європейська КХЛЗ Вфед, за посиланням:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf
German P, et al. 14th CROI, Los Angeles, February 2007, abstract 577 DiCenzo et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4328-4331
SE Cohn et al. Clin Pharm Ther 2007; 81:222-7
Clarke et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:213-17.
Wire et al. AIDS 2004;18:897-907
Aarnoutse et al. Clin Pharmacol Ther 2002;71:57-67 Європейська КХЛЗ Інвіраз, за посиланням:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf
Рейтаз, інформація за призначенням США, за посиланням:
packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf

Розділ 4.6.

www.apregistry.com. Реєстр антиретровірусних випадків вагітності. За посиланням:
ВООЗ: Антиретровірусні препарати для лікування вагітних жінок та профілактики ВІЛ-інфекції у немовлят: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

Розділ 5.1

Gallant et al, JAMA 2004 ;292 :191-201
Стенфордська база даних про резистентність до ВІЛ-інфекції, за посиланням:
<http://hivdb.stanford.edu>

Розділ 5.2

Naas et al. СНІД 2004;18:2391-400
Klein et al. Pharmacogenet Genomics 2005;15:861-73
Barreiro et al. J Infect Dis 2007;195:973-9

Зімбабве №: 2017/7.13/5401

Ботсвана №: BOT1803441

Замбія №: 014/057

Намібія №:18/20.2.8/0010

Намібія встановлений статус: NS2

РОМ

Схема 2

PP

Список - 1



Вироблено:

Майлан Лабораторізі Лімітед

Плот № 11, 12 та 13, Індор СЕЗ, Фарма Зон, Фаза-II, Сектор-III, Пітампур - 454775, Діст.-Дхар (МП) Індія.

Березень 2019

Переклад інструкції про застосування, короткої характеристики лікарського засобу державною мовою, автентичність яких підтверджена підписом Заявника або уповноваженого ним представника (Федьків К.)

До реєстраційного посвідчення

№ UA/19075/01/01

від 23.11.2021

**ЛИСТОК-ВКЛАДИШ: ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ВИКОРИСТАННЯ
АВОНЗА**

**Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки
300 мг/300 мг/400 мг**

Ефавіренз, Ламівудин, Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат

Перш ніж почати приймати цей препарат, уважно прочитайте всю інструкцію.

- **Зберігайте цей листок-вкладиш. Можливо, вам доведеться прочитати його ще раз.**

- **Якщо у вас виникнуть додаткові запитання, зверніться до свого лікаря, медичного працівника або фармацевта.**

- **Цей препарат призначений лише для вас. Не передавайте його іншим особам. Це може завдати їм шкоди, навіть якщо ознаки їх хвороби такі ж, як і у вас.**

- **Якщо у вас є якісь побічні реакції, поговоріть зі своїм лікарем, медичним працівником або фармацевтом. Це застереження також стосується будь-яких можливих побічних ефектів, не зазначених у цьому листку-вкладишу.**

У цьому листку-вкладишу:

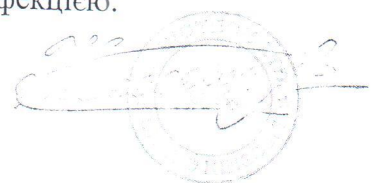
1. Що таке Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг і для чого він використовується
2. Перед застосуванням Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг
3. Як застосовувати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг
4. Можливі побічні ефекти
5. Як зберігати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг
6. Додаткова інформація

1. Що таке Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг і для чого він використовується

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг є лікарським засобом для лікування інфекції, спричиненої вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), у дорослих та підлітків старше 12 років.

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг містять активні речовини ефавіренз, ламівудин та тенофовіру дизопроксилу фумарат. Всі належать до противірусних лікарських засобів. Ефавіренз є ненуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази. Ламівудин є нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази. Тенофовір є нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази. Усі активні речовини пригнічують розмноження вірусу шляхом уповільнення дії ферментів, які ВІЛ використовує для реплікації. Противірусні лікарські засоби, що використовуються при ВІЛ відомі як антиретровірусні препарати.

Цей препарат не вилікує ВІЛ-інфекцію. Під час прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг все одно можуть розвиватися інфекції або інші захворювання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією.



110

2. Перед застосуванням Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг

Не застосовуйте Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг:

- якщо у вас алергія (гіперчутливість) до ефавірензу, ламівудину, тенофовіру дизопроксилу фумарату або будь-якого іншого компоненту Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, що перелічені наприкінці даного листка-вкладиша. Якщо це стосується вас, негайно повідомте свого лікаря і не приймайте Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг
- якщо ви зараз приймаєте звиробій (*Hypericum perforatum*) (рослинний засіб, що застосовується при депресії та тривожності) або вориконазол (препарат, що застосовується проти грибкових інфекцій).

Будьте особливо обережні приймаючи Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг

Скажіть своєму лікарю, якщо у вас була хвороба нирок або якщо аналізи показали проблеми з нирками. Якщо так, то дози тенофовіру та ламівудину рекомендовано буде зменшити. У таких випадках застосовуються інші комбінації ефавірензу, ламівудину та тенофовіру, ніж Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг.

Препарат Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/ Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг може впливати на нирки.

Перед початком прийому цього лікарського засобу слід зробити аналізи крові, щоб перевірити функціональну здатність нирок. Під час лікування рекомендовано регулярно робити аналіз крові для моніторингу стану нирок.

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг не рекомендовано застосовувати одночасно з іншими препаратами, які можуть негативно впливати на нирки (див. розділ "Прийом інших лікарських засобів"). Якщо сумісного застосування неможливо уникнути, рекомендований регулярний контроль функціонування нирок.

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг не слід застосовувати дітям віком до 12 років або вагою менше 35 кг.

Перед застосуванням цього препарату вам слід повідомити свого лікаря або медичного працівника про наявність в минулому медичних проблем, включаючи алергію, судоми, психічні захворювання або зловживання хімічними речовинами або алкоголем.

Висип на шкірі легкого та середнього ступеня може розвинути у перші два тижні після початку прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг. Зазвичай він проходить протягом 4 тижнів після початку лікування; у разі прогресування важкого шкірного висипу потрібно негайно повідомити про це лікаря або медичного працівника і, за необхідності, припинити прийом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг.

Після початку прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, поширеними є побічні реакції з боку центральної нервової системи починаючи з першого тижня лікування. Вони можуть включати запаморочення, сплутаність свідомості, утруднення сну, сонливість, порушення концентрації уваги та кошмарні сновидіння. Іншими побічними реакціями є: амнезія, галюцинації, ейфорія, депресія, суїцидальні думки або психоз (див. розділ 4). Ці симптоми зазвичай зникають протягом чотирьох тижнів від початку лікування.

Поговоріть зі своїм лікарем або медичним працівником, якщо у вас в анамнезі є захворювання печінки, включаючи гепатит. ВІЛ-інфіковані пацієнти із захворюваннями печінки, включаючи хронічний гепатит В або С, які отримують антиретровірусні

препарати, мають підвищений ризик важких та потенційно летальних ускладнень печінки. Якщо ви інфіковані ВІЛ та вірусом гепатиту В, ваш лікар ретельно підбере найкраще для вас лікування. Якщо у вас в анамнезі є захворювання печінки або хронічний гепатит В, ваш лікар повинен призначити аналіз крові для контролю функції печінки.

Зверніть увагу на можливі симптоми молочнокислого ацидозу (надлишок молочної кислоти в крові) після початку прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг. Можливими ознаками молочнокислого ацидозу лактоацидозу є:

- глибоке, прискорене дихання
- сонливість
- нудота, блювання та біль у шлунку

Цей рідкісний, але серйозний побічний ефект може спричинити збільшення печінки і іноді призвести до летального наслідку. Лактоацидоз зустрічається частіше у жінок та у пацієнтів із надлишковою вагою. Якщо у вас є захворювання печінки, у вас також підвищений ризик розвитку цього стану. Протягом лікування препаратом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг ваш лікар буде уважно стежити за будь-якими ознаками розвитку молочнокислого ацидозу. Якщо ви вважаєте, що у вас спостерігаються ознаки лактоацидозу, негайно зверніться до лікаря.

Будьте обережні, щоб не заразити інших людей. Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг не виключає ризику передачі ВІЛ іншими шляхами, такими як статевий контакт або зараження крові. Ви повинні продовжувати застосовувати запобіжні заходи, щоб уникнути цього.

Спостерігайте за інфекціями. Якщо у вас прогресуюча стадія ВІЛ-інфекції (СНІД) і наявна опортуністична інфекція, можуть виникнути симптоми інфекції та запалення або погіршення симптомів цієї інфекції на початку лікування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг. Ці симптоми можуть свідчити про те, що імунна система вашого організму бореться з інфекцією. Зверніть увагу на ознаки запалення або інфекції, що виникають незабаром після початку прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг. Якщо ви помітили ознаки запалення або інфекції, негайно повідомте про це лікаря або медичного працівника.

У деяких пацієнтів, які приймають комбіновану антиретровірусну терапію, може розвинути патологія кісток, яку називають остеонекроз (загибель кісткової тканини, спричинена порушенням кровопостачання кістки). Тривалість антиретровірусної терапії, застосування кортикостероїдів, наприклад, дексаметазон або преднізолон, вживання алкоголю, сильна імуносупресія та надмірна вага є факторами ризику розвитку цього захворювання. Ознаками остеонекрозу є скутість суглобів, ломота і болі (особливо в тазостегновому, колінному та плечовому) та ускладнення рухів. Якщо ви помітили щось із цих ознак, повідомте вашого лікаря.

Порушення кісткової тканини (що іноді призводить до переломів) може виникати через ураження ниркових клітин (див. розділ 4 "Можливі побічні реакції"). Застосування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг у підлітків може впливати на ріст кісток. Тому, якщо ви, або особа, про яку ви піклуєтесь – підліток, ваш лікар або медичний працівник має ретельно оцінити, щоб користь прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг переважала даний ризик.

Вам потрібно буде приймати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг кожного дня. Цей лікарський засіб допомагає контролювати ваш стан, але він не усуває ВІЛ-інфекцію з організму. Можуть продовжувати розвиватися інші інфекції та інші патології, пов'язані з ВІЛ-інфекцією. Вам слід постійно контактувати зі своїм лікарем або медичним працівником. Не припиняйте приймати ліки, не звернувшись до лікаря або медичного працівника.

Прийом інших лікарських засобів

Повідомте вашого лікаря, фармацевта або медичного працівника, якщо ви приймаєте або нещодавно приймали будь-які інші лікарські засоби, включаючи препарати, що відпускаються без рецепта.

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг не рекомендовано приймати разом з рослинними препаратами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*, який застосовується проти тривоги та депресії) або вориконазол (застосовується проти грибкових інфекцій).

Крім того, препарат Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг не слід одночасно застосовувати з:

- астемізол або терфенадин (застосовуються для лікування сінної лихоманки або інших алергій)
- бепридил (застосовується для лікування серцевих захворювань)
- цизаприд (застосовується для лікування печії)
- алкалоїди ріжків (наприклад, ерготамін, дигідроерготамін, ергоновін та метилергоновін) (застосовуються для лікування мігрені та кластерного головного болю)
- пімозид (застосовується для стабілізації психічної діяльності)

Не застосовуйте Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, якщо ви вже приймаєте інші лікарські засоби, що містять емтрицитабін, ламівудин або тенофовіру дизопроксилу фумарат. Не застосовуйте одночасно Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг та адефовір дипівоксил.

Дуже важливо повідомити свого лікаря або медичного працівника, якщо ви приймаєте інші лікарські засоби, які можуть викликати пошкодження нирок. До них належать:

- аміноглікозиди або ванкомицин (застосовуються для лікування бактеріальної інфекції)
- амфотерицин В або пентамідин (застосовуються для лікування грибкової інфекції)
- фоскарнет, ганцикловір або цидофовір (застосовуються для лікування вірусної інфекції)
- адефовір дипівоксил (застосовується для лікування вірусного гепатиту В)
- такролімус (застосовується для лікування для пригнічення імунної системи)
- інтерлейкін-2 (застосовується для лікування раку нирок)

Інші лікарські засоби, що містять диданозин (при ВІЛ-інфекції): Прийом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг разом з лікарськими засобами, що містять диданозин, може підвищити рівень диданозину в крові. Повідомлялося про рідкісні випадки запалення підшлункової залози та розвиток молочнокислого ацидозу (надлишок молочної кислоти в крові) при сумісному застосуванні диданозину та препаратів, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат, іноді з летальним наслідком. Сумісне застосування тенофовіру з диданозином може зменшити ефект антиретровірусної терапії.

Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг при взаємодії з наступними лікарськими засобами може спричинити погіршення проявів будь-якого побічного ефекту або може вплинути на ефективність будь-якого з препаратів:

- ампренавір, атазанавір, дарунавір, індинавір, лопінавір, маравірок, нелфінавір, ритонавір, саквінавір та типранавір (протівірусні засоби).
- метадон, бупренорфін (застосовують для лікування сильного болю або опіоїдної залежності)
- кларитроміцин, рифабутин або рифампіцин (антибактеріальні/протитуберкульозні засоби)
- аторвастатин, правастатин або симвастатин (гіполіпідемічні препарати, з групи статинів)

- гормональні контрацептиви, такі як протизаплідні таблетки, ін'єкційні контрацептиви або контрацептивний імплантат.

Отже, якщо ви приймаєте Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, рекомендовано застосовувати альтернативні методи контрацепції, такі як бар'єрна контрацепція (наприклад, презервативи) (див. розділ "Вагітність та годування груддю")

- ітраконазол, позаконазол (протигрибкові засоби)
- амодаквін/артесунат, хінін, люмефантрин, галофантрин, артемізиніни (протималярійні засоби)
- карбамазепін, фенітоїн (протисудомні засоби)
- дилтіазем, верапаміл, фелодипін, ніфедипін, нікардипін (блокатор кальцієвих каналів)
- такролімус, циклоспорин, сиролімус (імунодепресанти)
- мідазолам або триаололам (використовуються для того, щоб допомогти вам заснути)
- варфарин (застосовують для профілактики тромбоутворення)

Вагітність та годування груддю

Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг не рекомендовано застосовувати в першому триместрі вагітності. негайно повідомте лікаря, якщо ви вагітні або маєте намір завагітніти. Якщо ви вагітні, приймати Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг рекомендовано лише у разі, якщо ваш лікар визначить що це необхідно.

Вади розвитку плода спостерігались в дослідженнях у тварин та у дітей, народжених у жінок, які протягом вагітності приймали ефавіренз; тому слід уникати вагітності жінкам, яким призначено Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг.

Якщо ви жінка, яка отримує Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, вам рекомендовано використовувати надійну форму бар'єрної контрацепції (наприклад, презерватив), а також інші методи контрацепції, включаючи пероральні (таблетки) або інші гормональні контрацептиви (наприклад, імплантат, ін'єкція). Ефавіренз, один з активних компонентів Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, може залишатися у крові деякий час після припинення терапії. Тому вам слід продовжувати використовувати протизаплідні засоби, які зазначено вище, протягом 12 тижнів після припинення прийому Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг. Якщо ви зацікавлені в грудному вигодовуванні дитини, вам слід обговорити ризики та переваги зі своїм лікарем або медичним працівником.

Керування автотранспортом або іншими механізмами

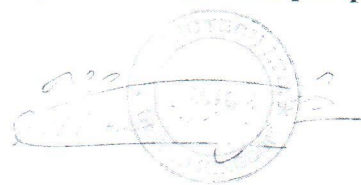
Під час лікування Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг повідомлялося про запаморочення, порушення концентрації уваги та сонливість. Якщо ви спостерігаєте ці симптоми, рекомендовано уникати потенційно небезпечних завдань, таких як керування автотранспортом або робота з механізмами.

Важлива інформація про деякі складові компоненти Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг

Якщо у вас спостерігається непереносимість деяких цукрів, повідомте свого лікаря про це перед прийомом препарату.

Лікарський засіб містить 1,9 ммоль (43 мг) натрію в кожній таблетці, що слід враховувати пацієнтам на натрій-контрольованій дієті.

3 Як застосовувати Тенофовіру Дизопроксила Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг



Завжди приймайте Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг точно як сказали вам лікар або медичний працівник. Слід суворо дотримуватись всіх рекомендацій для того, щоб забезпечити повну ефективність лікарського засобу і зменшити ризик розвитку резистентності до лікування. Вам слід проконсультуватися зі своїм лікарем/фармацевтом/медичним представником, якщо ви не впевнені. Завжди приймайте дозу, призначену лікарем або медичним працівником. Не змінюйте дозу, якщо це не рекомендовано лікарем.

Стандартна доза – одна таблетка щодня. Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг слід приймати натщесерце (рекомендований режим: за 1 годину до або через 2 години після їжі).

Слід проковтнути таблетку Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг у цілому вигляді з водою.

Рекомендовано приймати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг перед сном. Дозування перед сном може покращити переносимість симптомів порушення нервової системи (наприклад, запаморочення, сонливість).

Цей препарат не призначений для використання дітьми (віком до 12 років або вагою менше 35 кг).

Якщо ваш лікар вирішить відмінити застосування одного з компонентів Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг або змінити дозу будь-якого компонента Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, вам можуть запропонувати застосовувати ефавіренз, ламівудин та/або тенофовір окремо замість комбінованих лікарських засобів або інших препаратів для лікування ВІЛ-інфекції.

Якщо ви прийняли більшу дозу Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, ніж передбачено:

Якщо ви помилково випили більше препарату Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, зверніться за порадою до свого лікаря або найближчого відділення невідкладної допомоги. Візьміть із собою упаковку, для того щоб легко описати те, що ви прийняли.

Якщо ви забули прийняти Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг:

Намагайтеся не пропускати дозу. Якщо ви пропустили чергову дозу лікарського засобу і з моменту належного прийому не пройшло 12 годин, слід якомога швидше прийняти препарат, потім дотримуватись звичайного розкладу прийому препарату.

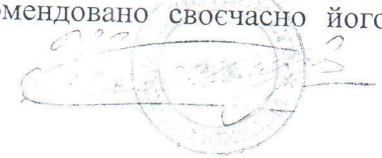
Якщо ви виблювали таблетку (відразу після прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг) слід прийняти ще одну таблетку. Не слід чекати, поки настане наступна доза.

Якщо ви припиняєте прийом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг:

Не припиняйте застосовувати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг без консультації зі своїм лікарем. Зупинка прийому Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг може серйозно вплинути на вашу реакцію на подальше лікування.

Якщо прийом Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг припинено, проконсультуйтеся зі своїм лікарем перед тим, як знову почати приймати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг. Ваш лікар може розглянути можливість призначення вам окремих компонентів Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, якщо виникають медичні проблеми або потрібна корекція дози.

Якщо ваш запас препарату Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг, починає закінчуватись, рекомендовано своєчасно його



215

поповнити. Це дуже важливо, оскільки кількість вірусу може почати збільшуватись, якщо прийом лікарського засобу припинено хоча б на короткий час. Тоді протівірусне лікування може стати важчим.

Якщо у вас є і ВІЛ-інфекція, і гепатит В, особливо важливо не припиняти лікування Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг без попередньої консультації з лікарем. У деяких пацієнтів були зроблені аналізи крові або діагностовано симптоми, які свідчили про те, що перебіг гепатиту погіршився після припинення прийому ламівудину або тенофовіру дизопроксилу фумарат (два з трьох компонентів Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг). В такому випадку лікар може порекомендувати відновити лікування гепатиту В. Рекомендовано проводити аналіз крові для перевірки роботи печінки протягом 4 місяців після припинення лікування. Припиняти лікування не рекомендовано деяким пацієнтам з прогресуючою патологією печінки або цирозом, оскільки це може призвести до погіршення гепатиту, іноді загрозливого для життя. негайно повідомте лікаря про нові або незвичні симптоми, які виникають після припинення лікування, особливо якщо вони пов'язані з гепатитом В. Якщо у вас є додаткові запитання щодо застосування цього препарату, зверніться до свого лікаря, медичного працівника або фармацевта.

4. Можливі побічні реакції

Як і всі лікарські засоби Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг може спричинити розвиток побічних реакцій, хоча вони виникають не у всіх пацієнтів.

Повідомте лікаря у разі виникнення будь-якої побічної реакції:

Дуже часті побічні реакції

(зустрічаються з частотою більше ніж у 1 пацієнта з 10)

- Запаморочення,
- Діарея, нудота, блювання
- Шкірний висип
- Зміни метаболізму, що проявляються збільшенням ліпідів у крові.

Лабораторні тести також можуть показати:

- аномально низький рівень фосфату в крові

Часті побічні реакції

(зустрічаються з частотою від 1 до 10 пацієнтів із 100)

- Біль у шлунку, метеоризм
- Кашель, носові симптоми
- Головний біль
- Аномальні сни, труднощі зі сном, сонливість, тривога, депресія, порушення уваги
- Втрата волосся
- Свербіж шкіри
- Відчуття слабкості, підвищення температури
- Біль у м'язах та суглобах
- Порушення функції печінки, з підвищенням рівня печінкових ферментів у крові

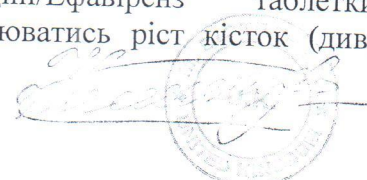
Нечасті побічні реакції

(зустрічаються з частотою від 1 до 10 пацієнтів з 1000)

- Анемія (низький рівень еритроцитів, що може призвести до втоми, задишки), низький рівень лейкоцитів (що збільшує схильність до інфекцій), низький рівень тромбоцитів (збільшує схильність до кровотеч).
- агресивна поведінка, нестійкий настрій, тривожні думки, нервозність, ейфоричний настрій, манія (стан характеризується епізодами надмірної активності, піднесення або дратівливості), омани (параної), забудькуватості, проблеми з координацією, розгубленість, суїцидальні думки та спроби самогубства, галюцинації

222

- спазми (судоми)
 - запаморочення, головокружіння (вертиго)
 - Порушення зору
 - Ураження печінки, що супроводжується пожовтінням шкіри або очей, свербіж або біль у животі (шлунок) (гострий гепатит)
 - Запалення підшлункової залози з болем у животі (гострий панкреатит)
 - Збільшення грудей у чоловіків (гінекомастія)
 - Сильний висип на шкірі (мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона).
- Рідкісні побічні реакції*
(зустрічаються з частотою від 1 до 10 пацієнтів з 10000)
- надлишок молочної кислоти в крові (молочнокислий ацидоз, серйозний побічний ефект, який може призвести до летального наслідку). Наступні симптоми можуть бути ознаками лактоацидозу:
 - o глибоке прискорене дихання
 - o сонливість
 - o нудота, блювання та біль у шлунку
 - (див. вище "Будьте особливо обережні приймаючи Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/ Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг")
 - порушення з боку нирок, включаючи ниркову недостатність. Симптоми можуть включати нудоту та втому, але також проявлятися збільшенням сечовиділення та відчуттям спраги. Також може спостерігатися пом'якшення кісток (супроводжуватись болем у кістках, переломами).
- Дуже рідкісні побічні реакції*
(зустрічаються з частотою менше ніж 1 з 10 000 пацієнтів)
- задишка
 - ураження нервів, що спричиняє слабкість і відчуття поколювання або оніміння шкіри, особливо в ногах і кистях руки (периферична нейропатія)
 - неспроможність кісткового мозку виробляти нові еритроцити (апластична анемія).
 - ураження клітин ниркових каналців (гострий каналцевий некроз)
- Інші можливі побічні реакції:*
- Пошкодження/деструкція м'язової тканини
 - Порушення кісткової тканини (наприклад, розм'якшення кісток (з болем у кістках, що іноді призводить до переломів).
 - Низький рівень калію в крові
 - зміни форми тіла внаслідок зміни перерозподілу жирової тканини. Це може включати втрату жирової тканини на ногах, руках та обличчі, збільшення жирових відкладень на животі та внутрішніх органах, збільшення грудей та жирові відкладення на задній частині шиї («Горб буйвола»).
 - поява симптомів інфекції як частини „синдрому імунної реактивації” (див. вище „Будьте особливо обережні приймаючи Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг”).
 - печінкова недостатність, жирова дистрофія печінки
 - запалення нирок (нефрит), з посиленням діурезом і відчуттям спраги (нефрогенний нецукровий діабет)
 - свист, дзвін або інший стійкий шум у вухах (тинітус)
 - тремор (тремтіння)
 - невроз, суїцидальні спроби
 - висип, що супроводжується зудом, викликаний реакцією на сонячне світло (фотоалергічний дерматит)
 - раптове почервоніння обличчя
- Коли Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг призначають підліткам, може сповільнюватись ріст кісток (див.



247

вище, "Будьте особливо обережні приймаючи Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг").

Якщо будь-який з побічних ефектів стає серйозним або якщо ви помічаєте будь-які побічні реакції, не зазначені в цій інструкції, повідомте свого лікаря або медичного працівника.

5. ЯК ЗБЕРІГАТИ Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг

Зберігати в недоступному для дітей місці та поза полем їх зору.

Не використовувати Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг після закінчення терміну придатності, який вказаний на пакуванні після {EXP}. Термін придатності відноситься до останнього дня цього місяця.

Зберігати при температурі нижче 30 °C. Зберігати в оригінальній упаковці.

6. ДОДАТКОВА ІНФОРМАЦІЯ

Що містить Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг

Діючі речовини – 400 мг ефавірензу, 300 мг ламівудину, 300 мг тенофовіру дизопроксилу фумарату

Ядро таблеток

Целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гідроксипропілцелюлоза, натрію лаурилсульфат, заліза оксид, лактоза, моногідрат, магнію стеарат.

Плівкова оболонка

Спирт полівініловий, титану діоксид, макрогол/ПЕГ, тальк

Як виглядає Тенофовіру Дизопроксилу Фумарат/Ламівудин/Ефавіренз таблетки 300 мг/300 мг/400 мг та вміст упаковки

Овальні, двоопуклі таблетки від білого до майже білого кольору із скошеними краями з тисненням M з одного боку та TLE з іншого боку.

Таблетки не слід ділити.

Розмір упаковки: 30 таблеток.

Таблетки не слід ділити.

7. ПОСТАЧАЛЬНИК

Виробник

Майлан Лабораторіс Лімітед

Плот № 564/A/22, Роад № 92, Джубілі Хілс

Хайдерабад – 500034, Телангана, Індія

ел.пошта: Imtiyaz.Basade@mylan.in

З приводу будь-якої інформації щодо даного препарату, звертайтеся до постачальника.

РОМ

Схема 2

PP

Список - 1



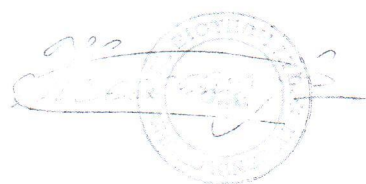
Вироблено:

Майлан Лабораторіс Лімітед

Плот № 11, 12 та 13, Індор СЕЗ, Фарма Зон, Фаза-II, Сектор-III, Пітампур - 454775, Діст.-

Дхар (МП) Індія.

Березень 2019



144

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.11.2024 № 2587
Реєстраційне посвідчення
UA/19075/01/01

Інструкція про застосування лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), коротка характеристика лікарського засобу, викладена мовою оригіналу (мовою, відмінною від державної), затверджена відповідно до нормативних вимог країни Заявника/Виробника згідно з результатами клінічних випробувань

Заявник, країна:

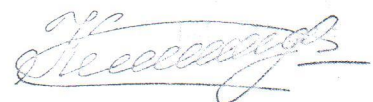
**M.BIOTEK ЛІМІТЕД, Велика Британія
M.BIOTECH LIMITED, United Kingdom**

Виробник, країна:

**Майлан Лабораторіс Лімітед, Індія
Mylan Laboratories Limited, India**

**АВОНЗА
AVONZA**

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 300 мг/300 мг/400 мг
№ 30 у флаконі з поліетилену високої щільності з осушувачем



[illegible]

Transfer Discrepancy Formate
Lamivudine/ Zalcitabine Tablets
300 mg/200 mg/100 mg

[illegible][illegible]

1. **Abstract** (100-200 words):
 This study aims to investigate the effects of a new educational intervention on student learning outcomes. The intervention focuses on enhancing critical thinking skills through a series of structured activities and assessments. The study involves a sample of 120 students from a secondary school, divided into two groups: an experimental group and a control group. Data was collected over a period of 12 weeks, and statistical analysis was conducted using SPSS 25.0. The results indicate a significant improvement in critical thinking skills for the experimental group compared to the control group, with a p-value of 0.001. The findings suggest that the intervention is effective in promoting higher-order thinking skills among students.

Keywords: Critical thinking, Educational intervention, Student learning outcomes, Secondary school, Statistical analysis.

1.1. Introduction
 In the current educational landscape, there is a growing emphasis on developing students' critical thinking abilities. This is essential for their academic success and for their ability to navigate the complexities of the modern world. However, traditional teaching methods often fail to adequately address this need. This study seeks to explore the effectiveness of a novel educational intervention designed to foster critical thinking skills in a secondary school setting.

1.2. Literature Review
 Previous research has shown that critical thinking is a complex skill that can be taught and learned. Studies have identified various factors that influence the development of critical thinking, including the quality of instruction, the use of appropriate materials, and the level of student engagement. While there is a growing body of research on this topic, more studies are needed to determine the most effective ways to teach critical thinking in the classroom.

1.3. Methodology
 The study employed a quasi-experimental design, involving two groups of students: an experimental group and a control group. The experimental group received the new educational intervention, while the control group continued with the standard curriculum. Data was collected through pre-tests, post-tests, and a series of formative assessments. Statistical analysis was conducted using SPSS 25.0 to determine the significance of the results.

1.4. Results and Discussion
 The results of the study show a significant improvement in critical thinking skills for the experimental group compared to the control group. This improvement was measured using a standardized critical thinking assessment. The findings suggest that the intervention is effective in promoting higher-order thinking skills among students. However, there are some limitations to the study, including the relatively small sample size and the lack of a long-term follow-up.

1.5. Conclusion
 The study concludes that the new educational intervention is effective in enhancing critical thinking skills in secondary school students. The findings have important implications for educators and policymakers, suggesting that such interventions should be widely implemented to improve the quality of education. Further research is needed to explore the long-term effects of the intervention and to identify the most effective components of the program.

References
 Smith, J. (2018). The importance of critical thinking in the 21st century. *Journal of Educational Research*, 121(3), 456-472.
 Johnson, A. (2017). Teaching critical thinking: A review of the literature. *Review of Educational Research*, 87(2), 123-156.
 Brown, L. (2019). The effectiveness of critical thinking instruction: A meta-analysis. *Journal of Research in Science Teaching*, 56(4), 321-345.
 Davis, M. (2016). Critical thinking and the future of education. *Education Policy*, 30(1), 15-32.
 White, K. (2018). The role of critical thinking in problem-solving. *Journal of Management Education*, 42(5), 456-478.
 Green, P. (2017). Critical thinking and the development of the mind. *Philosophical Explorations*, 10(2), 123-138.
 Black, S. (2019). The challenges of teaching critical thinking in the classroom. *Journal of Pedagogical Research*, 1(1), 1-15.
 Gold, B. (2016). Critical thinking and the assessment of student learning. *Journal of Assessment and Evaluation in Higher Education*, 13(2), 123-145.
 King, R. (2018). The importance of critical thinking in the workplace. *Human Relations*, 71(3), 456-478.
 Lee, J. (2017). Critical thinking and the development of the 21st-century skills. *Journal of Career Development*, 44(2), 123-145.
 Miller, T. (2019). The role of critical thinking in the legal profession. *Journal of Legal Education*, 89(1), 1-15.
 Wilson, L. (2016). Critical thinking and the development of the global citizen. *Journal of Global Education*, 1(1), 1-15.
 Young, M. (2018). The importance of critical thinking in the medical profession. *Journal of Medical Education*, 93(1), 1-15.
 Zinn, J. (2017). Critical thinking and the development of the future leader. *Journal of Leadership Studies*, 30(1), 1-15.

Appendix A: Critical Thinking Assessment
 This appendix contains the critical thinking assessment used in the study. The assessment consists of 10 questions designed to evaluate students' ability to analyze, evaluate, and synthesize information. The questions are as follows:

1. Which of the following is the best example of a strong argument?
2. The author's main purpose in writing this passage is to:
3. Which of the following best describes the author's attitude toward the subject?
4. The author uses the example of the cat to illustrate:
5. Which of the following is the most likely reason for the author's choice of words?
6. The author's argument is based on which of the following assumptions?
7. Which of the following best summarizes the author's main point?
8. The author's argument is weakened by which of the following statements?
9. Which of the following is the best example of a logical fallacy?
10. The author's argument is strengthened by which of the following statements?

Appendix B: Student Feedback
 This appendix contains the feedback provided by students at the end of the study. The feedback was collected through a series of open-ended questions, and the responses are as follows:

Student 1: I enjoyed the activities and found them helpful in improving my critical thinking skills. I feel more confident in my ability to analyze and evaluate information now.
 Student 2: The intervention was very helpful, and I feel that I have developed a stronger understanding of critical thinking. I will continue to practice these skills in my daily life.
 Student 3: I found the activities challenging but rewarding. I feel that I have improved my critical thinking skills, and I am more prepared to face the challenges of the future.

[illegible][illegible][illegible]

1967, which is after payment was in due season)
 (continued from page 1)
 1967-1968
 1968-1969
 1969-1970
 1970-1971
 1971-1972
 1972-1973
 1973-1974
 1974-1975
 1975-1976
 1976-1977
 1977-1978
 1978-1979
 1979-1980
 1980-1981
 1981-1982
 1982-1983
 1983-1984
 1984-1985
 1985-1986
 1986-1987
 1987-1988
 1988-1989
 1989-1990
 1990-1991
 1991-1992
 1992-1993
 1993-1994
 1994-1995
 1995-1996
 1996-1997
 1997-1998
 1998-1999
 1999-2000
 2000-2001
 2001-2002
 2002-2003
 2003-2004
 2004-2005
 2005-2006
 2006-2007
 2007-2008
 2008-2009
 2009-2010
 2010-2011
 2011-2012
 2012-2013
 2013-2014
 2014-2015
 2015-2016
 2016-2017
 2017-2018
 2018-2019
 2019-2020
 2020-2021
 2021-2022
 2022-2023
 2023-2024
 2024-2025
 2025-2026
 2026-2027
 2027-2028
 2028-2029
 2029-2030
 2030-2031
 2031-2032
 2032-2033
 2033-2034
 2034-2035
 2035-2036
 2036-2037
 2037-2038
 2038-2039
 2039-2040
 2040-2041
 2041-2042
 2042-2043
 2043-2044
 2044-2045
 2045-2046
 2046-2047
 2047-2048
 2048-2049
 2049-2050
 2050-2051
 2051-2052
 2052-2053
 2053-2054
 2054-2055
 2055-2056
 2056-2057
 2057-2058
 2058-2059
 2059-2060
 2060-2061
 2061-2062
 2062-2063
 2063-2064
 2064-2065
 2065-2066
 2066-2067
 2067-2068
 2068-2069
 2069-2070
 2070-2071
 2071-2072
 2072-2073
 2073-2074
 2074-2075
 2075-2076
 2076-2077
 2077-2078
 2078-2079
 2079-2080
 2080-2081
 2081-2082
 2082-2083
 2083-2084
 2084-2085
 2085-2086
 2086-2087
 2087-2088
 2088-2089
 2089-2090
 2090-2091
 2091-2092
 2092-2093
 2093-2094
 2094-2095
 2095-2096
 2096-2097
 2097-2098
 2098-2099
 2099-2100
 2100-2101
 2101-2102
 2102-2103
 2103-2104
 2104-2105
 2105-2106
 2106-2107
 2107-2108
 2108-2109
 2109-2110
 2110-2111
 2111-2112
 2112-2113
 2113-2114
 2114-2115
 2115-2116
 2116-2117
 2117-2118
 2118-2119
 2119-2120
 2120-2121
 2121-2122
 2122-2123
 2123-2124
 2124-2125
 2125-2126
 2126-2127
 2127-2128
 2128-2129
 2129-2130
 2130-2131
 2131-2132
 2132-2133
 2133-2134
 2134-2135
 2135-2136
 2136-2137
 2137-2138
 2138-2139
 2139-2140
 2140-2141
 2141-2142
 2142-2143
 2143-2144
 2144-2145
 2145-2146
 2146-2147
 2147-2148
 2148-2149
 2149-2150
 2150-2151
 2151-2152
 2152-2153
 2153-2154
 2154-2155
 2155-2156
 2156-2157
 2157-2158
 2158-2159
 2159-2160
 2160-2161
 2161-2162
 2162-2163
 2163-2164
 2164-2165
 2165-2166
 2166-2167
 2167-2168
 2168-2169
 2169-2170
 2170-2171
 2171-2172
 2172-2173
 2173-2174
 2174-2175
 2175-2176
 2176-2177
 2177-2178
 2178-2179
 2179-2180
 2180-2181
 2181-2182
 2182-2183
 2183-2184
 2184-2185
 2185-2186
 2186-2187
 2187-2188
 2188-2189
 2189-2190
 2190-2191
 2191-2192
 2192-2193
 2193-2194
 2194-2195
 2195-2196
 2196-2197
 2197-2198
 2198-2199
 2199-2200
 2200-2201
 2201-2202
 2202-2203
 2203-2204
 2204-2205
 2205-2206
 2206-2207
 2207-2208
 2208-2209
 2209-2210
 2210-2211
 2211-2212
 2212-2213
 2213-2214
 2214-2215
 2215-2216
 2216-2217
 2217-2218
 2218-2219
 2219-2220
 2220-2221
 2221-2222
 2222-2223
 2223-2224
 2224-2225
 2225-2226
 2226-2227
 2227-2228
 2228-2229
 2229-2230
 2230-2231
 2231-2232
 2232-2233
 2233-2234
 2234-2235
 2235-2236
 2236-2237
 2237-2238
 2238-2239
 2239-2240
 2240-2241
 2241-2242
 2242-2243
 2243-2244
 2244-2245
 2245-2246
 2246-2247
 2247-2248
 2248-2249
 2249-2250
 2250-2251
 2251-2252
 2252-2253
 2253-2254
 2254-2255
 2255-2256
 2256-2257
 2



147

AVONZA

Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/ Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film coated tablet contains:

Tenofovir Disoproxil Fumarate	300 mg
Lamivudine USP	300 mg
Efavirenz USP	400 mg

Excipients with known effects: 218 mg lactose monohydrate per tablet.

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Film coated tablet.

A white to off-white, film coated, oval, biconvex, beveled edge tablet debossed with **M** on one side of the tablet and **TLE** on the other side.

The tablets should not be divided.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is a fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and efavirenz.

Efavirenz/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate 400 mg/300 mg/300 mg Tablets (efavirenz, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate) is indicated as a complete regimen for the treatment of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection in adult and pediatric patients weighing at least 35 kg.

Consideration should be given to official treatment guidelines for HIV-1 infection (e.g. by WHO).

4.2 Posology and method of administration

Therapy should be prescribed by a physician experienced in the management of HIV-1 infection.

Posology

Adults and adolescents: the recommended dose of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is one tablet taken orally once daily.

Method of administration

It is recommended that Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets be swallowed whole with water.

It is recommended that Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets be taken on an empty stomach since food may increase efavirenz exposure and may lead to an increase in the frequency of adverse reactions (see sections 4.4 and 4.8).

In order to improve the tolerability of efavirenz with respect to undesirable effects on the nervous system, bedtime dosing is recommended (see section 4.8).

It is anticipated that tenofovir exposure will be approximately 35% lower following administration of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets on an empty stomach as compared to the individual component tenofovir disoproxil fumarate when taken with food (see section 5.2). In virologically suppressed patients, the clinical relevance of this reduction can be expected to be limited (see section 5.1).

Children

Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is not recommended for use in children below 12 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

Elderly

Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should be administered with caution to elderly patients (see section 4.4).

Dose adjustments

Where discontinuation of therapy with one of the components of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is indicated or where dose modification is necessary, separate preparations of tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and efavirenz are available. Please refer to the Summary of Product Characteristics for these medicinal products.

If Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is coadministered with rifampicin, an additional 200 mg/day (800 mg total) of efavirenz may be considered (see section 4.5).

Renal impairment

Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is not recommended for patients with moderate or severe renal impairment (creatinine clearance (CrCl) < 50 ml/min). Patients with moderate or severe renal impairment require dose interval adjustment of lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate that cannot be achieved with the combination tablet (see sections 4.4 and 5.2).

[Handwritten signature]

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets have not been studied in patients with hepatic impairment. Patients should be monitored carefully for adverse reactions, especially nervous system symptoms related to efavirenz (see sections 4.3 and 4.4).

If Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is discontinued in patients co-infected with HIV and HBV, these patients should be closely monitored for evidence of exacerbation of hepatitis (see section 4.4).

If therapy with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is discontinued, consideration should be given to the long half-life of efavirenz (see section 5.2) and long intracellular half-lives of tenofovir and lamivudine. Because of interpatient variability in these parameters and concerns regarding development of resistance, HIV treatment guidelines should be consulted, also taking into consideration the reason for discontinuation.

4.3 Contraindications

Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is contraindicated in patients with clinically significant hypersensitivity to tenofovir, lamivudine, efavirenz or to any of the excipients contained in the formulation.

Herbal preparations containing St. John's wort (*Hypericum perforatum*) must not be used while taking Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets due to the risk of decreased plasma concentrations and reduced clinical effects of efavirenz (see section 4.5).

Efavirenz significantly decreases voriconazole plasma concentrations while voriconazole also significantly increases efavirenz plasma concentrations. Since Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is a fixed-dose combination product, the dose of efavirenz cannot be altered; therefore, voriconazole and Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets must not be co-administered (see section 4.5).

4.4 Special warnings and precautions for use

General

As a fixed combination, Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should not be administered concomitantly with other medicinal products containing any of the same active components, efavirenz, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate. Tenofovir Disoproxil Fumarate/Efavirenz/Lamivudine 300 mg/300 mg/400 mg tablets should not be administered concomitantly with other cytidine analogues such as emtricitabine. (see section 4.5). Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should not be administered concomitantly with adefovir dipivoxil.

Transmission of HIV

Treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets has not been shown to eliminate the risk of transmission of HIV infection by sexual contact or by blood transfer, although the risk may be reduced. Patients should continue to use appropriate precautions to prevent transmission of HIV.

Didanosine

Co-administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets and didanosine is not recommended since exposure to didanosine is significantly increased following co-administration with tenofovir disoproxil fumarate (see section 4.5).

Liver disease

The safety and pharmacokinetics of efavirenz has not been investigated in patients with severe liver disease. Therefore Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should only be used in this group of patients if the benefits are considered to outweigh the risks, and with close safety monitoring.

Liver toxicity

Increased transaminase levels may occur months after starting efavirenz and may be more frequent in patients with HBV- and/or HCV co-infection. Discontinuation is recommended if hepatotoxicity is symptomatic, or if the transaminase levels are > 10 times the upper limit of normal.

Hepatic failure has occurred in patients with no preexisting hepatic disease or other identifiable risk factors (see section 4.8). Liver enzyme monitoring should be considered for patients without preexisting hepatic dysfunction or other risk factors.

Patients with HIV and hepatitis B (HBV) or C virus (HCV) co-infection

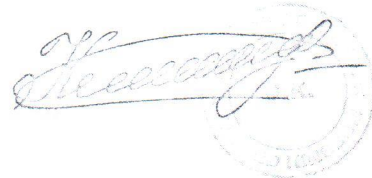
Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination antiretroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions.

Physicians should refer to current HIV treatment guidelines for the optimal management of HIV infection in patients co-infected with HBV.

Lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate are also active against HBV. Therefore, discontinuation of Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets therapy in patients co-infected with HIV and HBV may be associated with severe acute exacerbations of hepatitis. Patients co-infected with HIV and HBV who discontinue Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets must be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least four months after stopping treatment with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets. If appropriate, resumption of specific anti-hepatitis B therapy may be warranted. In patients with advanced liver disease or cirrhosis, treatment discontinuation is not recommended since post-treatment exacerbation of hepatitis may lead to hepatic decompensation.

Rash

A mild-to-moderate rash very commonly develops within two weeks after starting efavirenz and does not require treatment discontinuation. The rash usually resolves within two weeks. Severe rash or erythema, including Stevens-Johnson syndrome, requires immediate discontinuation (see section 4.8).

A handwritten signature in blue ink is written over a circular official stamp. The stamp contains some text that is partially obscured by the signature and the date '21/10/2018' at the bottom.

Central nervous system and psychiatric effects

Central nervous system and psychiatric side effects are very common after starting efavirenz (see section 4.8). These symptoms typically occur within the first week of treatment and usually resolve within 4 weeks of treatment. There is a potential additive effect with alcohol and other psychoactive drugs. Patients should be advised that if they experience symptoms such as severe depression, psychosis or suicidal ideation they should contact their doctor or health care provider immediately to determine whether the benefits outweigh the risks of continued therapy.

Renal function

Tenofovir is primarily excreted by the kidneys through a combination of glomerular filtration and active tubular secretion. Thus, clearance is decreased in patients with impaired renal function. There are limited data on the safety and efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in patients with impaired renal function (< 80 ml/min). In such patients, Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should only be used if the potential benefits of treatment are considered to outweigh the potential risks.

In patients with moderate to severe renal impairment, the plasma half-life of lamivudine is increased due to decreased clearance. Decreased doses are recommended for patients with creatinine clearance < 50 ml/min.

The use of Tenofovir Disoproxil Fumarate/ Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is not recommended in patients with creatinine clearance < 50 ml/min, since appropriate dose reductions cannot be achieved with the combination tablet (see sections 4.2 and 5.2).

Renal failure, renal impairment, elevated creatinine, hypophosphataemia and proximal tubulopathy (including Fanconi syndrome) have been reported with the use of tenofovir disoproxil fumarate in clinical practice (see section 4.8). It is recommended that creatinine clearance be calculated in all patients prior to initiating therapy and as clinically appropriate during therapy with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets. Routine monitoring of calculated creatinine clearance and serum phosphate should be performed in patients at risk for renal impairment.

In patients receiving tenofovir disoproxil fumarate renal function should be re-evaluated within one week, including measurements of blood glucose, blood potassium and urine glucose concentrations, if serum phosphate is < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) or creatinine clearance decreases below 50 ml/min (see section 4.8, proximal tubulopathy).

Consideration should also be given to interrupting treatment with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg / 400 mg tablets in patients whose creatinine clearance falls below 50 ml/min or whose serum phosphate decreases below 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l).

Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should be avoided with concurrent use of a nephrotoxic medicinal product (e.g. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2). If concomitant use of tenofovir disoproxil fumarate and nephrotoxic agents is unavoidable, renal function should be monitored weekly.

Bone effects

In a controlled clinical study decreases in bone mineral density of spine and changes in bone biomarkers from baseline were observed in both treatment groups, but were significantly greater in the tenofovir disoproxil fumarate treatment group than in the comparator group treated with stavudine (each in combination with lamivudine and efavirenz) at 144 weeks. Decreases in bone mineral density of hip were significantly greater in this group until 96 weeks. However, there was no increased risk of fractures or evidence for clinically relevant bone abnormalities over 144 weeks.

Tenofovir was studied in HIV-1 infected paediatric subjects 12 years of age and older. Under normal circumstances, bone mineral density increases rapidly in this age group. In this study, the mean rate of bone gain was less in the tenofovir-treated group compared to the placebo group. Skeletal growth (height) appeared to be unaffected. Markers of bone turnover in tenofovir-treated paediatric subjects 12 years of age and older suggest increased bone turnover, consistent with the effects observed in adults. Due to the possible effects of tenofovir on bone metabolism, Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should only be used in adolescents under the age of 18 if the benefits are considered to exceed the risk (see also section 4.8).

Bone abnormalities (infrequently contributing to fractures) may be associated with proximal renal tubulopathy (see section 4.8). If bone abnormalities are suspected then appropriate consultation should be obtained.

Lactic acidosis

Lactic acidosis is a rare but severe, potentially life-threatening complication associated with use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI). Several other agents of this class are known to cause lactic acidosis. Preclinical and clinical data suggest that the risk of occurrence of lactic acidosis, considered a putative class effect of nucleoside analogues, is very low for tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine. However, this risk cannot be excluded. Lactic acidosis may occur after a few to several months of NRTI treatment. Patients with hyperlactataemia may be asymptomatic, critically ill, or may have non-specific symptoms such as dyspnoea, fatigue, nausea, vomiting, diarrhoea and abdominal pain. Risk factors for NRTI-related lactic acidosis include female gender and obesity. Patients at increased risk should be closely monitored clinically. Screening for hyperlactataemia in asymptomatic patients treated with NRTIs, however, is not recommended. Symptomatic patients usually have levels > 5 mmol/l and require discontinuation of all NRTIs. Lactic acid levels > 10 mmol/l usually are a medical emergency.

Lipodystrophy and metabolic disorders

Combination antiretroviral therapy has been associated with the redistribution of body fat (lipodystrophy) in HIV-infected patients. Whereas for some other antiretrovirals there is considerable evidence for this adverse reaction, the evidence for tenofovir, lamivudine and efavirenz as causative agents is weak; indeed switching from a thymidine analogue (e.g. stavudine) to tenofovir has been shown to increase limb fat in patients with lipoatrophy. A higher risk of lipodystrophy has been associated e.g. with older age of the patient, longer duration of antiretroviral therapy and related metabolic disturbances. Clinical examination should include evaluation for physical signs of fat redistribution. Measurement of fasting serum lipids and blood glucose as well as appropriate management of lipid disorders should be considered (see section 4.8).

Mitochondrial dysfunction

Nucleoside and nucleotide analogues have been demonstrated, *in vitro* and *in vivo*, to cause a variable degree of mitochondrial damage. There have been reports of mitochondrial dysfunction in HIV-negative infants exposed *in utero* and/or postnatally to nucleoside analogues. The main adverse events reported are haematological disorders (anaemia, neutropenia) and metabolic disorders (hyperlactataemia, hyperlipasaemia). These events are often transitory. Some late-onset neurological disorders have been reported (hypertonia, convulsion, abnormal behaviour). Whether the neurological disorders are transient or permanent is currently unknown. Any child exposed *in utero* to nucleoside and nucleotide analogues, even HIV-negative children, should have clinical and laboratory follow-up and should be fully investigated for possible mitochondrial dysfunction in case of relevant signs or symptoms. These findings do not affect current national recommendations to use antiretroviral therapy in pregnant women to prevent vertical transmission of HIV.

Pancreatitis

Treatment with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should be stopped immediately if clinical signs, symptoms or laboratory abnormalities suggestive of pancreatitis occur (see section 4.8).

Opportunistic infections

Patients receiving antiretroviral therapy may continue to develop opportunistic infections and other complications of HIV infection. Therefore patients should remain under close clinical observation by physicians or health care providers experienced in the treatment of HIV infection.

Immune Reactivation Syndrome

In HIV infected patients with pre-existing severe immune deficiency, typically in the first few weeks or months after initiation of combination ART, an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens (e.g. CMV retinitis, mycobacterial infections, *Pneumocystis* pneumonia) may arise and cause serious clinical conditions or aggravation of symptoms. Treatment should be instituted when necessary.

Osteonecrosis

Although the etiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with advanced HIV-disease and/or long-term exposure to combination antiretroviral therapy. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

Elderly patients

Elderly patients are more likely to have decreased renal function; therefore caution should be exercised when treating elderly patients with tenofovir disoproxil fumarate (see below).

Exciipients:

Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucosegalactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interactions relevant to lamivudine

Co-administration with trimethoprim / sulfamethoxazole results in a 40% increase in lamivudine area under the concentration curve. No dose adjustment of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is necessary. Lamivudine has no effect on the pharmacokinetics of trimethoprim or sulfamethoxazole.

Interactions relevant to tenofovir Didanosine

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended (see section 4.4 and the table below).

Renally eliminated medicinal products

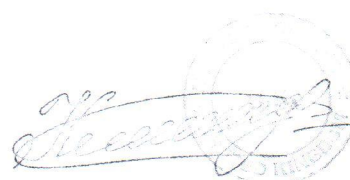
Since tenofovir is primarily eliminated by the kidneys, co-administration of tenofovir disoproxil fumarate with medicinal products that reduce renal function or compete for active tubular secretion via transport proteins hOAT 1, hOAT 3 or MRP 4 (e.g. cidofovir) may increase serum concentrations of tenofovir and/or the co-administered medicinal products.

Tenofovir disoproxil fumarate should be avoided with concurrent use of a nephrotoxic medicinal product, such as aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir or interleukin-2 (see section 4.4).

Given that tacrolimus can affect renal function, close monitoring is recommended when it is coadministered with tenofovir disoproxil fumarate.

Interactions relevant to efavirenz

Efavirenz is eliminated through hepatic metabolism, mainly catalyzed by the genetically polymorphic cytochrome (CYP) 450 isoform CYP2B6, but also by CYP3A. Therefore, agents that alter the activity of CYP2B6 or CYP3A may alter the plasma concentration of efavirenz.

A handwritten signature in blue ink is written over a circular official stamp. The stamp contains text that is partially obscured by the signature but appears to include 'H. H. H.' and '2013'.

151

Efavirenz is a clinically important inducer of cytochrome P450 enzymes, such as CYP3A4; therefore interactions with medicinal products metabolized by this pathway may occur. *In vitro*, efavirenz is also an inhibitor of UDP-glucuronosyl transferases, CYP3A4, CYP2C9 and CYP2C19. In the great majority of cases where efavirenz interacts *in vivo* with known CYP3A substrates, the net result after multiple doses is a decreased systemic exposure of the drug interacting with efavirenz. Though efavirenz might act *in vivo* as a net inhibitor of CYP3A4 after the first doses, it has not been demonstrated that this happens once CYP3A4 induction has set in.

Efavirenz should not be administered concurrently with terfenadine, astemizole, cisapride pimozone, bepridil or ergot derivatives, since this may result in altered plasma concentrations of these drugs.

¹ Trade names are not prequalified by WHO. This is under local DRA responsibility. Throughout this WHOPAR the proprietary name is given as an example only.

Table of drug interactions for Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets

The following list of interactions should not be considered exhaustive, but as representative of the classes of medicinal products where caution should be exercised (increased exposure is indicated as "↑", decreased exposure as "↓", no change as "↔", thrice daily as t.i.d., twice daily as "b.i.d.", and once daily as "q.d.").

Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
ANTI-INFECTIVES		
<i>Antiretrovirals</i>		
<i>Nucleoside analogues</i> Zidovudine Stavudine Abacavir	No interaction expected	
Abacavir / tenofovir		Abacavir and Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets should not be co-administered, as the additive effect of abacavir is expected to be limited or absent
Emtricitabine / lamivudine		Emtricitabine and Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should not be coadministered, due to the similarity between emtricitabine and lamivudine, and consequently expected lack of additive effects (see section 4.4.).
Didanosine (400 mg q.d.) / tenofovir	Didanosine AUC ↑ 40-60%	The risk of didanosine-related adverse effects (e.g., pancreatitis, lactic acidosis appears to be increased, and CD4 cells may decrease significantly on co-administration. Also didanosine at 250 mg co-administered with tenofovir within several different antiretroviral combination regimens has been associated with a high rate of virological failure. Co-administration of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/ 300 mg/400 mg Tablets and didanosine is not recommended (see section 4.4.).
<i>Non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase</i> Nevirapine Etravirine		Concomitant use with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/ 400 mg tablets is not recommended because of additive toxicity and no benefit in terms of efficacy.
Protease inhibitors		
Fosamprenavir/ritonavir (700/100 mg b.i.d.) / efavirenz	amprenavir C _{trough} ↓ 17% No significant interaction with twice daily regimen at steady state.	No dose adjustment necessary.
Fosamprenavir/ritonavir (1400/200 mg q.d.) / efavirenz	Amprenavir C _{min} ↓ 36% at steady state	Avoid concomitant use of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets and once-daily fosamprenavir regimen.
Saquinavir HCG/ritonavir (1000/100 mg b.i.d.) / efavirenz	No clinically relevant interaction was noted.	Insufficient data are available for making a dosing recommendation for saquinavir, with or without ritonavir, when co-administered with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets. Co-administration with saquinavir, with or without ritonavir, is not recommended.
Indinavir (800 mg t.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC ↓ 31%, C _{trough} ↓ 40%	Concomitant use of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/ 300 mg/400 mg Tablets with unboosted indinavir is not recommended.
Indinavir/ritonavir (800/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUC _{ss} ↓ 25%, C _{trough} ↓ 50%	Concomitant use of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/ 300 mg/400 mg Tablets with boosted indinavir is only recommended when it is possible to monitor the plasma concentration of indinavir.
Ritonavir (500 mg b.i.d.) / efavirenz	Interaction studies have shown moderate increases in the AUC for both ritonavir and efavirenz.	Avoid concomitant use of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets with full-dose ritonavir, due to low tolerability.

Nelfinavir (various doses) / efavirenz	Interaction studies have shown variable results, including a 20% increase in nelfinavir AUC and C_{min} , as well as a 25% decrease in AUC and 45% decrease in C_{min} .	Concomitant use with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets is only recommended when it is possible to monitor the plasma concentration of nelfinavir.
Lopinavir/ritonavir soft capsules or oral solution / efavirenz Lopinavir/ritonavir tablets (400/100 mg b.i.d.) (500/125 mg b.i.d.) / efavirenz Lopinavir/ritonavir (400 mg/100 mg b.i.d.) /tenofovir	Substantial decrease in lopinavir exposure. Lopinavir C_{min} ↓ ≈ 40% Lopinavir concentrations: similar to lopinavir/ritonavir 400/100 mg twice daily without efavirenz Lopinavir/ritonavir: No significant effect on lopinavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 32% C_{min}: ↔ C_{max}: ↑ 51%	Insufficient data are available to make a dosing recommendation for lopinavir/ritonavir when dosed with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets. Co-administration of lopinavir/ritonavir and Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets is not recommended.
Atazanavir/ritonavir/tenofovir disoproxil fumarate (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 to ↓ 3) C_{max}: ↓ 28% (↓ 50 to ↑ 5) C_{min}: ↓ 26% (↓ 46 to ↑ 10) Co-administration of atazanavir/ritonavir with tenofovir resulted in increased exposure to tenofovir. Higher tenofovir concentrations could potentiate tenofovir-associated adverse events, including renal disorders.	Co-administration of atazanavir/ritonavir and Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets is not recommended.
Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., all administered with food) Atazanavir/ritonavir/efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., all administered with food)	Atazanavir: AUC: ↔* (↓ 9% to ↑ 10%) C_{max}: ↑ 17%* (↑ 8 to ↑ 27) C_{min}: ↓ 42%* (↓ 31 to ↓ 51) Atazanavir: AUC: ↔** (↓ 10% to ↑ 26%) C_{max}: ↔** (↓ 5% to ↑ 26%) C_{min}: ↑ 12%** (↓ 16 to ↑ 49) (CYP3A4 induction). * When compared to atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. in the evening without efavirenz. This decrease in atazanavir C_{min} might negatively impact the efficacy of atazanavir. ** based on historical comparison. Co-administration of efavirenz with atazanavir/ritonavir is not recommended.	

Heavenly

Tipranavir/ritonavir / efavirenz	Appropriate data on the interaction between the approved tipranavir regimen and efavirenz are lacking.	The combination of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets and tipranavir/ritonavir should be avoided..
Darunavir/ritonavir (300/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Darunavir AUC at steady state ↓ 13%, C _{min} ↓ 31%. Efavirenz AUC ↑ 21%, C _{min} ↑ 17%	The clinical significance of the changes in darunavir and efavirenz concentrations has not been established, and may vary depending on, e.g., whether there is clinically significant resistance to darunavir.
Darunavir/ritonavir (300 mg/100 mg b.i.d.) / tenofovir	Darunavir: No significant effect on darunavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Darunavir/ritonavir should be used with caution in combination with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets.
CCR-5 antagonists		
Maraviroc (100 mg b.i.d.) / efavirenz 600 mg q.d	Maraviroc AUC: ↓ 45% Maraviroc C _{max} : ↓ 51%	When co-treating with maraviroc and efavirenz in the absence of a boosted PI, the maraviroc dose should be increased to 600 mg twice daily. For other combinations, please refer to the SmPC for the medicinal product containing maraviroc.
Integrase strand transfer inhibitors		
Raltegravir (400 mg single dose) / efavirenz	Raltegravir AUC ↓ 36%	No dosage adjustment is necessary if Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets and raltegravir are coadministered.
Raltegravir (400 mg b.i.d.) / tenofovir	Raltegravir AUC ↑ 49% Raltegravir C _{max} ↑ 64%	
Antifungals		
Ketoconazole (400 mg single dose; efavirenz 600 mg to steady state) / efavirenz	Ketoconazole AUC ↓ 72%	Consider alternative antifungal agent, or use therapeutic drug monitoring (TDM) if available.
Itraconazole (200 mg b.i.d.) / efavirenz	Itraconazole AUC at steady state ↓ 39%, C _{min} ↓ 44%	Consider alternative antifungal agent, or use TDM if available.
Posaconazole (400 mg b.i.d./400 mg q.d.) / efavirenz	Posaconazole: AUC ↓ 50% C _{max} ↓ 45%	Concomitant use of posaconazole and efavirenz should be avoided.
Fluconazole (200 mg q.d.) / efavirenz	No significant interaction	
Voriconazole (200 b.i.d.) / efavirenz (600 mg)	No data available	Efavirenz and voriconazole at standard doses must not be coadministered.
Voriconazole (200 mg b.i.d.) / efavirenz 400 mg q.d)	Voriconazole AUC _{ss} : ↓ 77%; efavirenz AUC _{ss} : ↑ 44%	The dose reduction for efavirenz with voriconazole at standard dose leads to a significant alteration in the pharmacokinetics of both drugs and must thus not be used.

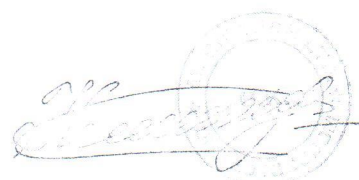


154

Voriconazole (400 mg b.i.d.) / efavirenz 300 mg q.d)	Voriconazole AUC ₀₋₂₄ ↓ 7%; efavirenz AUC ₀₋₂₄ ↑ 17%; both compared with standard doses of voriconazole and efavirenz (200 mg b.i.d and 600 mg q.d, respectively)	If coadministration is considered necessary, voriconazole should be dosed 400 mg b.i.d and efavirenz dosed at 300 mg q.d. As this dose reduction of efavirenz cannot be accommodated for with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets, alternative formulations of efavirenz, tenofovir and lamivudine should be used (see section 4.3.).
Antibacterials/Antituberculotics		
Clarithromycin (500 mg b.i.d. multiple doses) / efavirenz	Clarithromycin AUC ↓ 39%; 14-OH-clarithromycin AUC ↑ 34%	The clinical significance, if any, of these alterations in clarithromycin exposure are not known. A high frequency of rash was seen when the drugs were co-administered in healthy volunteers. Consider azithromycin instead, if possible.
Azithromycin (600 mg single dose) / efavirenz (400 mg once daily),	No clinically significant pharmacokinetic interaction	No dosage adjustment is necessary for either medicinal product
Rifampicin (600 mg q.d. multiple doses)/ efavirenz	Efavirenz AUC ↓ 26%, C _{min} ↓ 32%	When co-treating, a dose increase of efavirenz from 600 mg to 800 mg q.d. should be considered.
Rifabutin (300 mg q.d.) / efavirenz	Rifabutin AUC ₀₋₂₄ ↓ 38%	Increase rifabutin dose by 50% if co-treating with
Antimalarials		
Atovaquone Chloroquine Mefloquine Proguanil, Sulfadoxine Pyrimethamine / efavirenz	No formal interaction studies available. Drug interactions and safety in coadministration with efavirenz has not been systematically evaluated; on a theoretical basis, clinically significant drug interactions with efavirenz are unlikely	
Amodiaquine/artesunate (600/250 mg q.d.) / efavirenz	An interaction study (EFV at steady-state) was terminated after the first two subjects developed asymptomatic but significant hepatic enzyme elevations after a three-day course of amodiaquine. Amodiaquine AUC ↑ 114 and 302% respectively	Possibly increased hepatic toxicity. Avoid combination.
Quinine / efavirenz	No formal interaction study available. Quinine is extensively metabolised by CYP3A. Coadministration with efavirenz may decrease quinine exposure, and reduce the antimalarial effect.	If possible, an alternative agent to quinine should be used in cotreatment with efavirenz
Lumefantrine, halofantrine / efavirenz	No formal interaction studies available. These agents are metabolised by CYP3A; hence, co-treatment with efavirenz may decrease exposure.	Co-treatment is not recommended.
Artemisinin and its derivatives / efavirenz	No formal interaction studies available. Artemisinin and its derivatives are transformed into active metabolites by CYP3A. Exposure may be decreased by efavirenz. Empirical data are lacking and possible clinical consequences are unknown	

155

ANTIVIRALS AGAINST HBV		
Adefovir dipivoxil / tenofovir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets should not be administered concurrently with Adefovir dipivoxil due to an expected lack of additive effect (see section 4.4).
Entecavir (1 mg q.d.)	AUC: ↔ C _{max} : ↔	No clinically significant pharmacokinetic interactions when Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets is co-administered with entecavir.
Medicinal products by therapeutic areas	Interaction	Recommendations concerning co-administration
ANTICONSULSANTS		
Carbamazepine (400 mg q.d.) / efavirenz	Carbamazepine AUC ₀₋₂₄ : ↓ 27%, C _{min} : ↓ 35%; efavirenz AUC ₀₋₂₄ : ↓ 36%, C _{min} : ↓ 47%	Co-administration should be avoided unless plasma concentrations of carbamazepine and efavirenz can be monitored.
Phenytoin / efavirenz	No interaction study available. Phenytoin and efavirenz clearance is likely to be increased.	Co-administration should be avoided unless plasma concentrations of carbamazepine and efavirenz can be monitored.
Valproic acid (250 mg b.i.d.) / efavirenz	No significant interaction is likely.	
Vigabatrin	No significant interaction is likely	Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets and vigabatrin can be coadministered without dose adjustment.
CARDIOVASCULAR AGENTS		
Calcium channel blockers		



Diltiazem (240 mg q.d.) / efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69% Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37%	Monitor the clinical effect of diltiazem and increase dose if necessary.
Verapamil, felodipine, nifedipine, nicardipine / efavirenz	Interaction not studied. Calcium channel blocker exposure is likely to be lowered in cotreatment with efavirenz.	Monitor clinical effect and increase calcium channel blocker dose if necessary.
LIPID LOWERING AGENTS		
Atorvastatin (10 mg q.d.) / efavirenz	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% Total active moiety: AUC: ↓ 34%	Cholesterol levels should be periodically monitored and the dose of atorvastatin increased in case of insufficient efficacy.
Pravastatin (40 mg q.d.) / efavirenz	Pravastatin: AUC: ↓ 40%	Cholesterol levels should be periodically monitored and the dose of pravastatin increased in case of insufficient efficacy.
Simvastatin 40 mg q.d.) / efavirenz	Simvastatin: AUC: ↓ 69% Total active moiety: AUC: ↓ 60%	Cholesterol levels should be periodically monitored and the dose of simvastatin increased in case of insufficient efficacy.
Rosuvastatin / efavirenz	Interaction not studied. Rosuvastatin is largely excreted unchanged via the faeces; therefore metabolic drug interaction with efavirenz is not expected.	
HORMONAL CONTRACEPTIVES		
Ethinylestradiol/norgestimate (0.035 mg + 0.25 mg q.d.) / efavirenz	No change in ethinylestradiol exposure. Levonorgestrel AUC ↓ 83%, norgestromin AUC ↓ 64% (active metabolites).	A reliable method of barrier contraception should be used in addition to oral contraceptives.
DMPA (150 mg i.m. single dose) / efavirenz	The pharmacokinetics and efficacy of DMPA was not altered due to co-treatment with efavirenz	Because of the limited information available, a reliable method of barrier contraception must be used in addition to hormonal contraception.
Etonogestrel (implant) / efavirenz	Interaction not studied. Decreased exposure of etonogestrel may be expected due to the CYP3A induction of efavirenz. There have been occasional postmarketing reports of contraceptive failure with etonogestrel in efavirenz-exposed patients	A reliable method of barrier contraception must be used in addition to hormonal contraception.

157

IMMUNOSUPPRESSANTS		
Tacrolimus, cyclosporine, sirolimus / efavirenz	Interaction not formally studied. Decreased exposure of these immunosuppressants may be expected when co-treating with efavirenz.	Dose adjustments of the immunosuppressants may be needed. Close monitoring of immunosuppressant drug concentrations for at least 2 weeks (until steady-state concentrations are reached) is recommended when starting or stopping therapy with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg Tablets.
OTHERS		
Methadone / efavirenz	Methadone AUC ↓ 52%	Monitor for withdrawal symptoms and increase methadone dose if necessary.
Buprenorphine / efavirenz	Buprenorphine AUC ↓ 50%; norbuprenorphine AUC ↓ 71% (active metabolite) Despite these decreases in exposure, no patients in the study exhibited withdrawal symptoms	Monitor for withdrawal symptoms and increase buprenorphine dose if necessary.
Warfarin / efavirenz	No interaction study available Co-administration may decrease (and less likely increase warfarin exposure.	Monitor INR. Dose adjustments of warfarin may be necessary.
Lorazepam (2mg single dose) / efavirenz	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 to ↑ 14)	No dose adjustment necessary
Midazolam, Triazolam / efavirenz	No interaction study available	These benzodiazepines are metabolised by CYP3A. While efavirenz is an inducer of CYP3A <i>in vivo</i> , it acts as an inhibitor <i>in vitro</i> . The impact of co-administration on midazolam and triazolam pharmacokinetics is unknown. Co-administer with caution.
St. John's Wort (hypericum perforatum) / efavirenz	No interaction study available	Concomitant treatment contraindicated. Coadministration likely to decrease efavirenz levels and to precipitate virological failure.

4.6 Pregnancy and lactation

Women of childbearing potential:

Based on the animal data, it is recommended that pregnancy should be avoided in women treated with efavirenz, one of the components of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets. Barrier contraception should always be used in combination with other methods of contraception (for example, oral or other hormonal contraceptives). Because of the long half-life of efavirenz, use of adequate contraceptive measures for 12 weeks after discontinuation of efavirenz is recommended. Women of childbearing potential should undergo pregnancy testing before initiation of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets.

Pregnancy:

Studies of efavirenz in animals have shown reproductive toxicity, including marked teratogenic effects (see section 5.3). Cases of neural tube defects in infants born to women with first trimester exposure have been reported. The postmarketing data available (www.apregistry.com) including sufficient pregnancies to exclude a twofold increase from baseline, does not demonstrate an increased number of malformations in mothers exposed to efavirenz, nor any specific pattern of malformations. Efavirenz should not be used during the first trimester of pregnancy.

Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects of tenofovir disoproxil fumarate with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). In humans, the safety of tenofovir in pregnancy has not been fully established. Sufficient numbers of first trimester exposures have been monitored, however, to detect at least a twofold increase in the risk of overall birth defects. No increase in birth defects was seen (www.apregistry.com).

No increased risk of birth defects has been reported for lamivudine (www.apregistry.com). However, risks to the fetus cannot be ruled out.

Due to the possible teratogenic effects of efavirenz, Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets should not be used during the first trimester of pregnancy, and only used during the subsequent trimester if the benefit is considered to outweigh the risk.

Breast-feeding:

In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted into milk. It is not known whether tenofovir is excreted in human milk. Lamivudine is excreted into the breast milk of lactating mothers, it is not known whether efavirenz is excreted in human milk.

Current recommendations on HIV and breastfeeding (e.g. those from the WHO) should be consulted before advising patients on this matter. Preferred options may vary depending on the local circumstances.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, dizziness has been reported during treatment with efavirenz and tenofovir disoproxil fumarate. Efavirenz may also cause impaired concentration and/or somnolence. Patients should be instructed that if they experience these symptoms they should avoid potentially hazardous tasks such as driving and operating machinery.

[Handwritten signature]

4.8 Undesirable effects

The following adverse events have been reported in controlled clinical trials during treatment of HIV-1 infection with efavirenz, lamivudine and/or tenofovir disoproxil fumarate.

The adverse events considered at least possibly related to the treatment are listed below by body system, organ class and absolute frequency. Frequencies are defined as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1000$), very rare ($< 1/10,000$). In addition, adverse events identified during post-approval use are listed (frequency category: 'not known'). Since they are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These events have been included for their potential causal connection to the active components of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets, taking also into account their seriousness and the number of reports.

Metabolic and nutrition disorders

Very common: increases in fasting triglycerides, total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, hypophosphataemia

Rare: lactic acidosis

Not known: lipodystrophy, hypokalaemia

Blood and lymphatic systems disorders

Uncommon: neutropenia, anaemia, thrombocytopenia

Very rare: pure red cell aplasia

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Common: cough, nasal symptoms

Very rare: dyspnoea

Nervous system disorders

Very common: dizziness

Common: abnormal dreams, disturbance in attention, headache, insomnia, somnolence.

Uncommon: agitation, amnesia, ataxia, abnormal coordination, confusional state, convulsions, abnormal thinking

Very rare: peripheral neuropathy (paresthesiae) *Not known:* tremor

Psychiatric disorders

Common: anxiety and depression

Uncommon: affect lability, aggression, euphoric mood, hallucination, mania, paranoia, suicide attempt, suicidal ideation

Not known: neurosis, completed suicide

Hepatobiliary disorders

Common: elevation of liver enzymes *Uncommon:* acute hepatitis

Not known: hepatic failure, hepatic steatosis

Renal and urinary disorders:

Rare: acute renal failure, renal failure, proximal renal tubulopathy (including Fanconi syndrome), increased serum creatinine

Very rare: acute tubular necrosis

Unknown: nephritis (including acute interstitial nephritis), nephrogenic diabetes insipidus

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: rash

Common: pruritus, hair loss

Uncommon: erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome *Not known:* photoallergic dermatitis

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Common: arthralgia, myalgia

Not known: rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), muscular weakness, myopathy, osteonecrosis (see section 4.4.)

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: gynaecomastia

Eye disorders

Uncommon: blurred vision

Ear and labyrinth disorders

Uncommon: vertigo

Not known: tinnitus

Gastrointestinal disorders

Very common: diarrhoea, nausea, vomiting

Common: abdominal pain, flatulence *Uncommon:* acute pancreatitis

General disorders and administration site disorders

Common: fatigue, malaise, fever

Not known: immune reconstitution syndrome (see section 4.4), flushing

Description of selected adverse reactions

Renal tubulopathy

The following adverse reactions, listed under the body system headings above, may occur as a consequence of proximal renal tubulopathy due to tenofovir disoproxil fumarate: rhabdomyolysis, osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures), hypokalaemia, muscular weakness, myopathy and hypophosphataemia. These events are not considered to be causally associated with Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets therapy in the absence of proximal renal tubulopathy.

Nervous system symptoms

Nervous system symptoms are common with efavirenz, one of the components of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets. In clinical controlled studies of efavirenz, nervous system symptoms of moderate to severe intensity were experienced by 19% (severe 2%) of patients, and 2% of patients discontinued therapy due to such symptoms. They usually begin during the first one or two days of efavirenz therapy and generally resolve after the first two to four weeks. They may occur more frequently when Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets is taken concomitantly with meals possibly due to increased efavirenz plasma levels (see section 5.2). Dosing at bedtime seems to improve the tolerability of these symptoms (see section 4.2).

Bone effects of tenofovir in adolescents

The effect of tenofovir on bone mass in those not fully grown is a specific theoretical safety concern. Assessment of adverse reactions is based on one randomized trial in 87 HIV-1 infected paediatric subjects (12 to <18 years of age) who received treatment with tenofovir (N=45) or placebo (N=42) in combination with other antiretroviral agents for 48 weeks. Bone effects observed in paediatric subjects 12 years of age and older, such as increased bone turnover were consistent with those observed in adult clinical trials (see section 4.4).

4.9 Overdose

If overdose occurs the patient must be monitored for evidence of toxicity (see sections 4.8 and 5.3), and standard supportive treatment applied as necessary.

Some patients accidentally taking efavirenz 600 mg twice daily have reported increased nervous system symptoms. One patient experienced involuntary muscle contractions. Administration of activated charcoal may be used to aid removal of unabsorbed efavirenz. There is no specific antidote for overdose with efavirenz. Since efavirenz is highly protein bound, dialysis is unlikely to remove significant quantities of it from blood.

Tenofovir can be removed by haemodialysis; the median haemodialysis clearance of tenofovir is 134 ml/min. The elimination of tenofovir by peritoneal dialysis has not been studied.

Because a negligible amount of lamivudine was removed via (4-hour) haemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis, and automated peritoneal dialysis, it is not known if continuous haemodialysis would provide clinical benefit in a lamivudine overdose event.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR11
Namibia Pharmacological Classification: 20.2.8 – Antiviral agents

Mechanism of action and pharmacodynamic effects:

Efavirenz is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI) of HIV-1. Efavirenz binds directly to reverse transcriptase and blocks the RNA-dependent and DNA-dependent DNA polymerase activities by inducing a conformational change that causes a disruption of the enzyme's catalytic site. The activity of efavirenz does not compete with template or nucleoside triphosphates. HIV-2 reverse transcriptase and eukaryotic DNA polymerases (such as human DNA polymerases α , β , γ , or δ) are not inhibited by efavirenz.

Lamivudine, the negative enantiomer of 2'-deoxy-3'-thiacytidine, is a dideoxynucleoside analogue. Tenofovir disoproxil fumarate is converted *in vivo* to tenofovir, a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue of adenosine monophosphate.

Lamivudine and tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate, respectively. Lamivudine triphosphate and tenofovir diphosphate competitively inhibit HIV-1 reverse transcriptase (RT), resulting in DNA chain termination. Both substances are active against HIV-1 and HIV-2, as well as against hepatitis B virus.

Resistance:

A large proportion of patients experiencing virological failure while receiving efavirenz will develop resistance to efavirenz. The main mutations occurring are K103N, G190S/A/E and Y188L; a single one of these mutations is sufficient to cause high-grade resistance. The cross resistance between efavirenz and nevirapine or delavirdine is extensive; therefore patients who have experienced virological failure with either of these drugs, are likely to harbour virus not susceptible to efavirenz, and vice versa. With an accumulating number of NNRTI mutations, the susceptibility to etravirine will also be compromised.

Due to the long half-life of efavirenz, a period of functional monotherapy with efavirenz may follow upon discontinuation of effective efavirenz-containing antiretroviral therapy. This may cause significant resistance, and compromise the efficacy of future efavirenz, nevirapine or delavirdine therapy (see section 4.4)

In many cases when a lamivudine-containing treatment regimen fails, the M184V mutation will be selected for at an early stage. M184V causes high-level resistance to lamivudine (>300-fold reduced susceptibility). Virus with M184V replicates less well than does wild type virus. M184V causes highlevel resistance to lamivudine (>300-fold reduced susceptibility).

In vitro data tend to suggest that the continuation of lamivudine in an antiretroviral regimen despite the development of M184V might provide residual anti-retroviral activity (likely through impaired viral fitness). The clinical relevance of these findings is not established.

Cross-resistance conferred by the M184V mutation is limited within the nucleoside/nucleotide inhibitor class of antiretroviral agents. M184V confers full cross-resistance against emtricitabine. Zidovudine and stavudine maintain their antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1.

Abacavir maintains its antiretroviral activities against lamivudine-resistant HIV-1 harbouring only the M184V mutation. The M184V mutant shows a <4-fold decrease in susceptibility to didanosine; the clinical significance of this is unknown.

The K65R mutation is selected *in vitro* when HIV-1 is cultured in the presence of increasing tenofovir concentrations. It may also emerge *in vivo* upon virological failure of a treatment regimen including tenofovir. K65R reduces tenofovir susceptibility *in vitro* approximately 2-fold, and has been associated with a lack of response to tenofovir-containing regimens.

Clinical studies in treatment-experienced patients have assessed the anti-HIV activity of tenofovir against strains of HIV-1 with thymidine analogue mutations (TAMs), which are not selected for by tenofovir. Patients whose HIV expressed 3 or more TAMs that included either the M41L or L210W mutation showed reduced response to tenofovir.

Clinical efficacy

When tenofovir disoproxil fumarate and lamivudine were combined with efavirenz in treatment-naïve patients with HIV-1, the proportion of patients (ITT) with HIV-RNA <50 copies/ml were 76.3% and 67.8% at 48 and 144 weeks, respectively.

No specific studies with the combination tenofovir disoproxil fumarate, lamivudine and efavirenz have been conducted in adolescents.

5.2 Pharmacokinetic properties

Efavirenz

Absorption and Bioavailability

Bioavailability is 40% to 45% without food. Food increases absorption significantly. Time to peak plasma concentrations (3 - 5 hours) did not change following multiple dosing and steady-state plasma concentrations were reached in 6 - 7 days.

Following single dose of administration of one tablet of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets in healthy volunteers, mean ($\pm$ SD) efavirenz C_{max} value was 1584.052 ($\pm$ 551.8406) ng/ml and the corresponding value for AUC_{0-72h} was 35676.476 ($\pm$ 9531.4953) ng.h/ml. The mean efavirenz t_{max} value was 4.500 (range: 0.500 - 6.000) hours.

Distribution

Efavirenz is highly bound (more than 99%) to human plasma proteins, predominantly albumin. In HIV-1 infected patients who received

efavirenz 200 to 600 mg once daily for at least one month, mean cerebrospinal fluid concentrations 0.69% of the corresponding plasma concentration were reached. This proportion is approximately 3-fold higher than the non-protein-bound (free) fraction of efavirenz in plasma.

Metabolism

Efavirenz is principally metabolised by the cytochrome P450 system to hydroxylated metabolites. These metabolites are essentially inactive against HIV-1. *In vitro* studies, supported by *in vivo* observations, suggest that CYP3A4 and CYP2B6 are the major isoenzymes responsible for efavirenz metabolism. Efavirenz has been shown to induce cytochrome P450 enzymes, resulting in the induction of its own metabolism.

Elimination

Efavirenz has a relatively long terminal half-life of 17 to 154 hours after single doses, and 40 - 55 hours after multiple doses. In individuals with certain mutant CYP2B6 genotypes (e.g. the T/T genotype at G516T) the terminal half-life may be substantially prolonged, and drug exposures higher. These genotypes are particularly common among Africans and African Americans. In patients with liver impairment, lower efavirenz clearance and higher drug exposures have been reported.

Approximately 14 - 34% of a radio-labelled dose of efavirenz was recovered in the urine and less than 1% of the dose was excreted in urine as unchanged efavirenz.

Lamivudine

Absorption and Bioavailability

Lamivudine is rapidly absorbed following oral administration. Bioavailability is between 80 and 85%.

Following single dose administration of one tablet of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets in healthy volunteers, the mean ($\pm$ SD) lamivudine C_{max} value was 2152.270 ($\pm$ 608.3966) ng/ml and the corresponding value for AUC was 12098.895 ($\pm$ 3034.3792) ng.h/ml. The mean ($\pm$ SD) lamivudine t_{max} value was 1.750 (range: 0.830 - 4.500) hours.

Co-administration of lamivudine with food results in a delay of t_{max} and a lower C_{max} (decreased by 47%). However, the extent (based on the AUC) of lamivudine absorbed is not influenced.

Distribution

Intravenous studies with lamivudine showed that the mean apparent volume of distribution is 1.3 l/kg. Lamivudine exhibits linear pharmacokinetics over the therapeutic dose range and displays limited binding to the major plasma protein albumin (< 36% serum albumin *in vitro*).

Metabolism

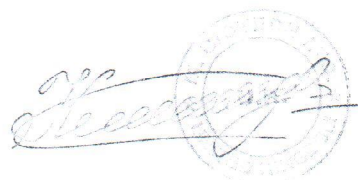
Metabolism of lamivudine is a minor route of elimination. Lamivudine is predominantly cleared unchanged by renal excretion. The likelihood of metabolic drug interactions with lamivudine is low due to the small extent of hepatic metabolism (5 - 10%) and low plasma protein binding.

Elimination

The observed lamivudine half-life of elimination is 5 to 7 hours. The half-life of intracellular lamivudine triphosphate has been estimated to approximately 22 hours. The mean systemic clearance of lamivudine is approximately 0.32 l/h/kg, with predominantly renal clearance (> 70%), including tubular secretion through the organic cationic transport system.

Special populations

Renal impairment: Studies in patients with renal impairment show that lamivudine elimination is affected by renal dysfunction. Dose reduction is recommended for patients with creatinine clearance $\leq$ 50 ml/min (see section 4.2).



Tenofovir disoproxil fumarate

Tenofovir disoproxil fumarate is a water-soluble ester prodrug, which is rapidly converted *in vivo* to tenofovir and formaldehyde. Tenofovir is converted intracellularly to tenofovir monophosphate and to the active component, tenofovir diphosphate.

Absorption

Following oral administration of tenofovir disoproxil fumarate to HIV infected patients, tenofovir disoproxil fumarate is rapidly absorbed and converted to tenofovir. The oral bioavailability of tenofovir from tenofovir disoproxil fumarate in fasted patients was approximately 25%.

Administration of tenofovir disoproxil fumarate with a high fat meal enhanced the oral bioavailability, with an increase in tenofovir AUC by approximately 40% and C_{max} by approximately 14%.

Following single dose administration of one tablet of Tenofovir/Lamivudine/Efavirenz 300 mg/300 mg/400 mg tablets in healthy volunteers, the mean ($\pm$ SD) tenofovir C_{max} value was 276.176 ($\pm$ 77.2409) ng/ml and the corresponding value for AUC was 2269.573 ($\pm$ 583.3770) ng.h/ml. The mean ($\pm$ SD) tenofovir t_{max} value was 1.260 (range: 0.500 - 3.000) hours.

Distribution

Following intravenous administration the steady-state volume of distribution of tenofovir was estimated to be approximately 800 ml/kg. *In vitro* protein binding of tenofovir to plasma or serum protein was less than 0.7 and 7.2%, respectively, over the tenofovir concentration range 0.01 to 25 μ g/ml.

Elimination

Tenofovir is primarily excreted by the kidney, both by filtration and an active tubular transport system with approximately 70-80% of the dose excreted unchanged in urine following intravenous administration. Total clearance has been estimated to be approximately 230 ml/h/kg (approximately 300 ml/min). Renal clearance has been estimated to be approximately 160 ml/h/kg (approximately 210 ml/min), which is in excess of the glomerular filtration rate. This indicates that active tubular secretion is an important part of the elimination of tenofovir. Following oral administration the terminal half-life of tenofovir is approximately 12 to 18 hours.

Studies have established the pathway of active tubular secretion of tenofovir to be influx into proximal tubule cell by the human organic anion transporters (hOAT) 1 and 3 and efflux into the urine by the multidrug resistant protein 4 (MRP 4). *In vitro* studies have determined that neither tenofovir disoproxil fumarate nor tenofovir are substrates for the CYP450 enzymes.

Age and gender

Limited data on the pharmacokinetics of tenofovir in women indicate no major gender effect. Tenofovir exposure achieved in adolescent patients receiving oral daily doses of tenofovir 300 mg was similar to exposures achieved in adults receiving once-daily doses of tenofovir 300 mg.

Pharmacokinetic studies have not been performed in children or in the elderly (over 65 years). Pharmacokinetics have not been specifically studied in different ethnic groups.

Renal impairment

Pharmacokinetic parameters of tenofovir were determined following administration of a single dose of tenofovir disoproxil fumarate 300 mg to 40 non-HIV, non-HBV infected patients with varying degrees of renal impairment defined according to baseline creatinine clearance (CrCl) (normal renal function when CrCl $>$ 80 ml/min; mild with CrCl = 50-79 ml/min; moderate with CrCl = 30-49 ml/min and severe with CrCl = 10-29 ml/min). Compared with patients with normal renal function, the mean (%CV) tenofovir exposure increased from 2,185 (12%) ng.h/ml in subjects with CrCl $>$ 80 ml/min to respectively 3,064 (30%) ng.h/ml, 6,009 (42%) ng.h/ml and 15,985 (45%) ng.h/ml in patients with mild, moderate and severe renal impairment. The dosing recommendations in patients with renal impairment, with increased dosing interval, are expected to result in higher peak plasma concentrations and lower C_{min} levels in patients with renal impairment compared with patients with normal renal function. The clinical implications of this are unknown.

In patients with end-stage renal disease (ESRD) (CrCl $<$ 10 ml/min) requiring haemodialysis, between dialysis tenofovir concentrations substantially increased over 48 hours achieving a mean C_{max} of 1,032 ng/ml and a mean AUC_{0-48h} of 42,857 ng.h/ml. It is recommended that the dosing interval for tenofovir disoproxil fumarate 300 mg is modified in patients with creatinine clearance $<$ 50 ml/min or in patients who already have ESRD and require dialysis (see section 4.2).

The pharmacokinetics of tenofovir in non-haemodialysis patients with creatinine clearance $<$ 10 ml/min and in patients with ESRD managed by peritoneal or other forms of dialysis have not been studied.

Hepatic impairment

A single 300 mg dose of tenofovir disoproxil fumarate was administered to non-HIV, non-HBV infected patients with varying degrees of hepatic impairment defined according to Child-Pugh/Turcotte (CPT) classification. Tenofovir pharmacokinetic parameters were not substantially altered in subjects with hepatic impairment suggesting that no dose adjustment is required in these subjects. The mean (%CV) tenofovir C_{max} and AUC_{0- ∞} values were 223 (34.8%) ng/ml and 2,050 (50.8%) ng.h/ml, respectively, in normal subjects compared with 289 (46.0%) ng/ml and 2,31 (43.5%) ng.h/ml in subjects with moderate hepatic impairment, and 305 (24.8%) ng/ml and 2,740 (44.0%) ng.h/ml in subjects with severe hepatic impairment.

Intracellular pharmacokinetics

Tenofovir diphosphate has an intracellular half-life of 10 hours in activated and 50 hours in resting peripheral blood mononuclear cells (PBMCs).

A handwritten signature in black ink is written over a circular official stamp. The stamp contains text in a circular border, which is partially obscured by the signature. The signature appears to be 'Theodor...'.

5.3 Preclinical safety data

Efavirenz

Preclinical data revealed no special hazard for humans other than those observed in clinical studies based on conventional studies of safety, pharmacology, repeated dose toxicity, and genotoxicity. In reproductive toxicology studies, malformations were observed in 3 of 20 fetuses/newborns from efavirenz-treated cynomolgus monkeys given doses resulting in plasma efavirenz concentrations similar to those seen in humans. Carcinogenicity studies showed an increased incidence of hepatic and pulmonary tumours in female mice, but not in male mice.

Lamivudine

Administration of lamivudine in animal toxicity studies at high doses was not associated with any major organ toxicity. Lamivudine was not mutagenic in bacterial tests, but showed activity in an *in vitro* cytogenetic assay and the mouse lymphoma assay. Lamivudine was not genotoxic *in vitro* at doses that gave plasma concentrations around 40-50 times higher than the anticipated clinical plasma levels. As the *in vitro* mutagenic activity of lamivudine could not be confirmed in *in vivo* tests, it is concluded that lamivudine should not represent a genotoxic hazard to patients undergoing treatment. The results of long-term carcinogenicity studies in rats and mice did not show any carcinogenic potential relevant for humans.

Tenofovir

Preclinical studies conducted in rats, dogs and monkeys revealed target organ effects in gastrointestinal tract, kidney, bone and a decrease in serum phosphate concentration. Bone toxicity was diagnosed as osteomalacia (monkeys) and reduced bone mineral density (rats and dogs). Findings in the rat and monkey studies indicated that there was a substance-related decrease in intestinal absorption of phosphate with potential secondary reduction in bone mineral density. However, no conclusion could be drawn on the mechanism(s) underlying these toxicities.

Reproductive studies were conducted in rats and rabbits. There were no effects on mating or fertility parameters or on any pregnancy or foetal parameter. There were no gross foetal alterations of soft or skeletal tissues. Tenofovir disoproxil fumarate reduced the viability index and weight of pups in peripost natal toxicity studies.

Genotoxicity studies have shown that tenofovir disoproxil fumarate was negative in the *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay but was positive for inducing forward mutations in the *in vitro* L5178Y mouse lymphoma cell assay in the presence or absence of S9 metabolic activation. Tenofovir disoproxil fumarate was positive in the Ames test (strain TA 1535) in two out of three studies, once in the presence of S9 mix (6.2- to 6.8-fold increase) and once without S9 mix. Tenofovir disoproxil fumarate was also weakly positive in an *in vivo* / *in vitro* unscheduled DNA synthesis test in primary rat hepatocytes.

Tenofovir disoproxil fumarate did not show any carcinogenic potential in a long-term oral carcinogenicity study in rats. A long-term oral carcinogenicity study in mice showed a low incidence of duodenal tumours, considered likely related to high local concentrations of tenofovir disoproxil fumarate in the gastrointestinal tract at a dose of 600 mg/kg/day. While the mechanism of tumour formation is uncertain, the findings are unlikely to be of relevance to humans.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Core tablet:

Microcrystalline cellulose

Croscarmellose Sodium

Hydroxy propyl cellulose

Sodium lauryl sulfate

Ferric oxide

Lactose monohydrate

Magnesium stearate.

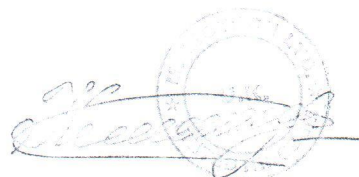
Film coat:

Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Macrogol/PEG, Talc

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

22
Elevans



6.3 Shelf life

36 months

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original container.

6.5 Nature and contents of container

The tablets are provided in 30's count of HDPE bottle pack.

6.6 Instructions for use and handling and disposal

No special requirements.

7. Market Authorization Holder

Mylan Laboratories Limited, India.

Reference list

General reference sources for this SmPC include:

US FDA Approve Labels for NDA 208255, SYMFI LO, available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/208255s000lbl.pdf
European SmPC, Sustiva, available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000249/WC500058311.pdf
European SmPC, Viread, available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000419/WC500051737.pdf
Viread, US prescribing information, available at: www.gilead.com/pdf/viread_pi.pdf European SmPC, Epivir, available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000107/WC500027572.pdf
WHO: Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599764_eng.pdf

Further references relevant to sections of the SmPC include:

Section 4.5

van Leth et al Lancet. 2004;363:1253-63 European SmPC Telzir. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000534/WC500035345.pdf
European SmPC Crixivan. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000128/WC500035730.pdf
Smith et al. Antimicrob Agents Chemother. 2005, 49(8): 3558-3561 Kaletra, Scientific Discussion. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000368/WC500039040.pdf
European SmPC Aptivus. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000631/WC500025936.pdf
European SmPC Prezista. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000707/WC500041756.pdf
Sriwiriyaajan et al. Eur J Clin Pharmacol 2007;63:479-83 European SmPC Vifend: Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000387/WC500049756.pdf
German P, et al. 14th CROI, Los Angeles, February 2007, abstract 577 DiCenzo et al. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 4328-4331
SE Cohn et al. Clin Pharm Ther 2007; 81:222-7
Clarke et al. Br J Clin Pharmacol 2001; 51:213-17.
Wire et al. AIDS 2004;18:897-907
Aarnoutse et al. Clin Pharmacol Ther 2002;71:57-67 European SmPC Inivase. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000113/WC500035084.pdf
Reyataz, US prescribing information, available at: packageinserts.bms.com/pi/pi_reyataz.pdf

Section 4.6.

Antiretroviral Pregnancy Registry. Available at : www.apregistry.com.

WHO: Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599818_eng.pdf

Section 5.1

Gallant et al, JAMA 2004 ;292 :191-201

The Stanford HIV drug resistance database, available at: <http://hivdb.stanford.edu>

Section 5.2

Haas et al. AIDS 2004 ;18:2391-400

Klein et al. Pharmacogenet Genomics 2005;15:861-73

Barreiro et al. J Infect Dis 2007;195:973-9

Zimbabwe Regn. No.: 2017/7.13/5401

Botswana Regn. No.: BOT1803441

Zambia Regn. No.: 014/057

Namibia Regn. No.: 18/20.2.8/0010

Namibia Scheduling Status: NS2

POM	Schedule 2	PP	List - 1
-----	------------	----	----------

**Mylan**

Manufactured By:

Mylan Laboratories Limited

Plot No. 11, 12 & 13, Indore SEZ, Pharma Zone,
Phase-II, Sector-III, Pithampur - 454775,
Dist.- Dhar (MP) India.

March 2019

PACKAGE LEAFLET: INFORMATION FOR THE USER

AVONZA

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets

300 mg/300 mg/400 mg*

Efavirenz, Lamivudine, Tenofovir Disoproxil Fumarate

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, health care provider or pharmacist.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, health care provider or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet.

In this leaflet:

1. What Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is and what it is used for
2. Before you take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg
3. How to take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg
4. Possible side effects
5. How to store Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg
6. Further information

1. WHAT Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg IS AND WHAT IT IS USED FOR

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is a treatment for Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection in adults and adolescents over 12 years of age.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg contains the active substances efavirenz, lamivudine and tenofovir disoproxil fumarate. All of these are antiviral medicines. Efavirenz is a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Lamivudine is a nucleoside reverse transcriptase inhibitor. Tenofovir is a nucleotide reverse transcriptase inhibitor. All active substances interfere with enzymes used by HIV for making copies of itself and, by doing so, block the reproduction of the virus. Antiviral medicines used for HIV infection are known as antiretrovirals.

This medicine is not a cure for HIV infection. While taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg you may still develop infections or other illnesses associated with HIV infection.

2 BEFORE YOU TAKE Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

Do not take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg:

- If you are allergic (hypersensitive) to efavirenz, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate or any of the other ingredients of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg listed at the end of this leaflet. If this applies to you, tell your doctor immediately and don't take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg
- if you are currently taking St. John's wort (*Hypericum perforatum*) (a herbal remedy used for depression and anxiety) or voriconazole (a drug used against fungal infections).

Take special care with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

Tell your doctor if you have had kidney disease or if tests have shown problems with your kidneys. If so, the doses of tenofovir and lamivudine may need to be reduced. In such cases other formulations of efavirenz, lamivudine and tenofovir than Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg should be used.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg may affect your kidneys. Before starting this medicine you may need blood tests to check how well your kidneys are working. Blood tests may also be required during treatment to check the health of your kidneys.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is not usually taken with other medicines that can damage your kidneys (see Taking other medicines). If this is unavoidable, you may need regular tests to check how well your kidneys are working.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg should not be used by children under the age of 12 or weighing less than 35 kg.

Before using this medicine, you should have told your doctor or health care provider about past or present medical problems including allergies, seizures, mental illness, or substance or alcohol abuse.

A mild-to-moderate skin rash commonly develops in the first two weeks after starting with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg. This usually resolves within 4 weeks of the beginning of treatment; in case of a progression to a severe rash you need to tell your doctor or health care provider immediately and Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg may have to be discontinued.

Following the start of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg, central nervous system side effects are very common, usually starting in the first week of treatment. These may include dizziness, confusion, difficulty sleeping, sleepiness, impaired concentration and abnormal dreaming. Other side effects are amnesia, hallucinations, euphoria, depression, suicidal ideation or psychosis (see section 4). These usually resolve within four weeks of the start of treatment.

Talk to your doctor or health care provider if you have a history of liver disease, including hepatitis. HIV-infected patients with liver disease including chronic hepatitis B or C, who are treated with antiretrovirals, have a higher risk of severe and potentially fatal liver complications. If you are infected with HIV and hepatitis B virus your doctor will carefully consider the best treatment for you. If you have a history of liver disease or chronic hepatitis B infection your doctor may conduct blood tests to monitor your liver function.

Look out for possible signs of lactic acidosis (excess of lactic acid in your blood) once you start taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg. Possible signs of lactic acidosis are:

- deep, rapid breathing
- drowsiness
- nausea, vomiting and stomach pain

This rare but serious side effect can cause enlargement of the liver and has occasionally been fatal. Lactic acidosis occurs more often in women and in patients that are very overweight. If you have liver disease you may also be more at risk of getting this condition. While you are being treated with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg, your doctor will monitor you closely for any signs that you may be developing lactic acidosis. If you think you may have lactic acidosis, contact your doctor immediately. Take care not to infect other people. Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg does not eliminate the risk of passing on HIV to others through sexual contact or contamination with blood. You must continue to take precautions to avoid this.

Look out for infections. If you have advanced HIV infection (AIDS) and have a so-called opportunistic infection, you may develop symptoms of infection and inflammation or worsening of the symptoms of this infection once treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is started. These symptoms may indicate that your body's improved immune system is fighting infection. Look out for signs of inflammation or infection soon after you start taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg. If you notice signs of inflammation or infection, tell your doctor or health care provider at once.

Some patients taking combination antiretroviral therapy may develop a bone disease called osteonecrosis (death of bone tissue caused by loss of blood supply to the bone). The duration of antiretroviral therapy, use of a corticosteroid such as dexamethasone or prednisolone, alcohol consumption, severe immunosuppression, and being overweight may be some of the many risk factors for developing this disease. Signs of osteonecrosis are joint stiffness, aches and pains (especially of the hip, knee and shoulder) and difficulty in movement. If you notice

any of these, tell your doctor.

Bone problems (sometimes resulting in fractures) may also occur due to damage to the kidney cells (see section 4, "Possible side effects"). The growth of bone could be affected when adolescents that are not fully grown use Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg. Therefore, if you or the person in your care is an adolescent, the doctor or health care provider will carefully consider whether the benefit of taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg exceeds this risk. You will need to take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg every day. This medicine helps to control your condition, but it is not a cure for HIV infection. You may continue to develop other infections and other illnesses associated with HIV disease. You should keep in regular contact with your doctor or health care provider. Do not stop taking your medicine without first talking to your doctor or health care provider.

Taking other medicines

Tell your doctor, pharmacist or health care provider if you are taking or have recently taken any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg must not be taken with herbal preparations containing St John's wort (*Hypericum perforatum* – used against anxiety and depression) or voriconazole (used against fungal infections).

Furthermore Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg should not be used in combination with:

- astemizole or terfenadine (used to treat hay fever or other allergies)
- bepridil (used to treat heart disease)
- cisapride (used to treat heartburn)
- ergot alkaloids (for example, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, and methylergonovine) (used to treat migraines and cluster headaches)
- pimozide (used to treat certain mental conditions)

Do not take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg if you are already taking other medicines containing emtricitabine, lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate. Do not take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg and adefovir dipivoxil at the same time.

It is very important to tell your doctor or health care provider if you are taking other medicines that may damage your kidneys. These include:

- aminoglycosides or vancomycin (for bacterial infection)
- amphotericin B or pentamidine (for fungal infection)
- foscarnet, ganciclovir, or cidofovir (for viral infection)
- adefovir dipivoxil (for hepatitis B virus infection)
- tacrolimus (for suppression of the immune system)
- interleukin-2 (used to treat renal cancer)

Other medicines containing didanosine (for HIV infection): Taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg with medicines that contain didanosine can raise the levels of didanosine in your blood. Rarely, inflammation of the pancreas and lactic acidosis (excess lactic acid in the blood), which sometimes caused death, has been reported when medicines containing tenofovir disoproxil fumarate and didanosine were taken together. Combining tenofovir with didanosine can also reduce the effects of antiretroviral therapy.

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg may also interact with the following medicines and may make any side effects worse or may impact on the either agent's efficacy:

- amprenavir, atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir, maraviroc, nelfinavir, ritonavir, saquinavir and tipranavir (antiviral agents).
- methadone, buprenorphine (used to treat severe pain or opioid dependency)
- clarithromycin, rifabutin or rifampicin (antibacterials/antituberculotics)
- atorvastatin, pravastatin, or simvastatin (lipid-lowering medicines, also called statins)
- hormonal contraceptives such as birth control pills, an injected contraceptive or a contraceptive implant. Therefore, you should employ an alternative contraceptive method such as barrier contraception (e.g. condoms), if you are taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg (see also "pregnancy and breast-feeding")
- itraconazole, posaconazole (antifungals)
- amodiaquine /artesunate, quinine, lumefantrine, halofantrine, artemisinines (antimalarials)
- carbamazepine, phenytoin (anticonvulsants)
- diltiazem, verapamil, felodipine, nifedipine, nifedipine, nifedipine, nifedipine, nifedipine (calcium channel blocker)
- tacrolimus, cyclosporine, sirolimus (immunosuppressants)
- midazolam or triazolam (used to help you sleep)
- warfarin (medicine for prophylaxis of blood clots)

Pregnancy and breast-feeding

Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg should not be taken during the first trimester of pregnancy. Inform your doctor immediately if you are pregnant or intend to become pregnant. If you are pregnant, you should take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg only if you and your doctor decide it is clearly needed.

Malformations have been seen in foetuses from animals and in newborns of women treated with efavirenz during pregnancy; therefore, pregnancy should be avoided in women receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg.

If you are a woman receiving Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg, a reliable form of barrier contraception (for example a condom) should always be used, with other methods of contraception including oral (pill) or other hormonal contraceptives (for example implant, injection). Efavirenz, one of the active components of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg, may remain in your blood for a time after therapy is stopped. Therefore, you should continue to use contraceptive measures, as above, for 12 weeks after you stop taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg.

If you are interested in breastfeeding your baby, you should discuss the risks and benefits with your doctor or healthcare provider.

Driving and using machines

Dizziness, impaired concentration, and drowsiness have been reported during treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg. If you experience these symptoms you should avoid potentially hazardous tasks such as driving or operating machinery.

Important information about some of the ingredients of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

If you have been told by your doctor that you have an intolerance to some sugars, contact your doctor before taking this medicinal product. This medicinal product contains 1.9 mmol (43 mg) sodium per tablet. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.

3 HOW TO TAKE Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

Always take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg exactly as your doctor or health care provider has told you. This is to make sure that your medicine is fully effective, and to reduce the risk of developing resistance to the treatment. You should check with your doctor, pharmacist or health care provider if you are not sure. Always take the dose recommended by your doctor or health care provider. Do not change the dose unless your doctor tells you to.

The usual dose is one tablet each day. Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg should be taken on an empty stomach (commonly defined as 1 hour before or 2 hours after a meal). Swallow Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg whole with water.

It can help to take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg at bedtime. This may make some side effects (for example, dizziness, drowsiness) less troublesome.

This product is not for use by children (under 12 years of age or weighing less than 35 kg).

If your doctor decides to stop one of the components of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg or change the dose of either component of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg you may be given efavirenz, lamivudine and/or tenofovir separately instead of the combined medicine or other medicines for the treatment of HIV infection.

If you take more Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg than you should:

If you accidentally take too many tablets of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg, contact your doctor or nearest emergency department for advice. Take the tablet container with you so that you can easily describe what you have taken.

Handwritten signature

If you forget to take Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg:

Try not to miss a dose. If you do miss a dose, take the next dose as soon as possible. However, when the next regular dose is due within 12 hours, then simply take your normal next dose at its due time.

If you throw up the tablet (just after taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg) you should take another tablet. Do not wait until your next dose is due.

If you stop taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg:

Don't stop taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg without talking to your doctor. Stopping Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg can seriously affect your response to future treatment. If Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is stopped, speak to your doctor before you restart taking Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg. Your doctor may consider giving you the components of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg separately if you are having problems or need your dose adjusted.

When your supply of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg starts to run low, get more from your doctor or pharmacist. This is very important because the amount of virus may start to increase if the medicine is stopped for even a short time. The virus may then become harder to treat.

If you have both HIV infection and hepatitis B, it is especially important not to stop your treatment with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg without talking to your doctor first. Some patients have had blood tests or symptoms indicating that their hepatitis has got worse after stopping lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate (two of the three components of Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg). If Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is stopped your doctor may recommend that you resume hepatitis B treatment. You may require blood tests to check how your liver is working for 4 months after stopping treatment. In some patients with advanced liver disease or cirrhosis, stopping treatment is not recommended as this may lead to worsening of your hepatitis, which may be life-threatening.

Tell your doctor immediately about new or unusual symptoms after you stop treatment, particularly symptoms you associate with hepatitis B infection.

If you have any further questions on the use of this product, ask your doctor, health care provider or pharmacist.

4. POSSIBLE SIDE EFFECTS

Like all medicines, Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor about any of the following side effects:

Very common side effects

- (These can affect more than 1 user in 10)
- Dizziness,
- Diarrhoea, feeling sick (nausea), being sick (vomiting)
- Skin rash
- Changes in fat metabolism as shown by increase in lipid levels in the blood.

Tests may also show:

- abnormally low levels of phosphate in the blood

Common side effects

(These can affect 1 to 10 users in 100)

- Stomach pain, flatulence
- Cough, nasal symptoms
- Headache
- Abnormal dreams, difficulties sleeping, sleepiness, anxiety, depression, disturbance in attention
- Hair loss
- Itching
- Feeling weak, fever
- Pain in muscles and joints
- Disturbed liver function as detected by elevation of liver enzymes in blood

Uncommon side effects

(These can affect 1 to 10 users in 1,000)

- Anaemia (low red blood cell count, which can make you tired and out of breath), low white blood cell count (which could make you more prone to infection), low platelet count (which could make you more prone to bleeding).
- angry behaviour, mood being affected, abnormal thoughts, nervousness, euphoric mood, mania (condition characterised by episodes of overactivity, elation or irritability), delusion (paranoia), forgetfulness, problems with coordination, confusion, suicidal thoughts and attempt, seeing or hearing things that are not really there (hallucinations)
- seizures (convulsions)
- giddiness, lightheadedness (vertigo)
- Blurred vision
- Inflammation of the liver with yellow skin or eyes, itching, or pain in the abdomen (stomach) (acute hepatitis)
- Inflammation of the pancreas with pain in the abdomen (acute pancreatitis)
- Breast enlargements in males (gynaecomastia)
- Severe skin rash (erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndrome).

Rare side effects

(These can affect 1 to 10 users in 10,000)

- excess lactic acid in the blood (lactic acidosis, a serious side effect that can be fatal). The following side effects may be signs of lactic acidosis:
 - o deep rapid breathing
 - o drowsiness
 - o feeling sick (nausea), being sick (vomiting) and stomach pain
- (see also "Take special care with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg")
- kidney problems, including kidney failure. Symptoms may include nausea and fatigue, but also passing a lot of urine and feeling thirsty. This may also lead to softening of the bones (with bone pain and sometimes resulting in fractures).

Very rare side effects

(These can affect less than 1 users in 10,000)

- shortness of breath
- nerve injury causing weakness and sensations of tingling, pricking, or numbness of the skin, especially in the feet and hands (peripheral neuropathy)
- a failure of the bone marrow to produce new red blood cells (pure red cell aplasia).
- damage to kidney tubule cells (acute tubular necrosis)

Other possible side effects:

- Breakdown of muscle tissue
- Disorders of bone (e.g., softening of the bones (with bone pain and sometimes resulting in fractures).
- Low levels of potassium in blood
- changes in body shape due to changes in fat distribution. These may include loss of fat from legs, arms and face, increased fat in the abdomen and internal organs, breast enlargement and fatty lumps on the back of the neck ('buffalo hump').
- appearance of symptoms of infection as part of the „immune reactivation syndrome“(see above, "Take special care with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg").
- liver failure, fatty liver
- inflammation of the kidney (nephritis), passing a lot of urine and feeling thirsty (nephrogenic diabetes insipidus)

- whistling, ringing or other persistent noise in the ears (tinnitus)
- tremor (shaking)
- neurosis, completed suicide
- itchy rash caused by a reaction to sunlight (photoallergic dermatitis)
- sudden reddening of the face (flushing)

When Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg is given to adolescents, bone growth may be reduced (see above, "Take special care with Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg").

If any of the side effects get serious, or if you notice any side effects not listed in this leaflet, please tell your doctor or health care provider.

5. HOW TO STORE Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg

Keep out of the reach and sight of children.

Do not use Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg after the expiry date which is stated on the bottle and carton after {EXP}. The expiry date refers to the last day of that month.

Do not store above 30°C. Store in the original container.

6. FURTHER INFORMATION

What Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg contains

The active ingredients are 400 mg efavirenz, 300 mg lamivudine, 300 mg tenofovir disoproxil fumarate

Core tablet

Microcrystalline cellulose, Croscarmellose Sodium, Hydroxy propyl cellulose, Sodium lauryl sulfate, Ferric oxide, Lactose monohydrate, Magnesium stearate.

Film coat

Polyvinyl alcohol, Titanium dioxide, Macrogol/PEG, Talc

What Tenofovir Disoproxil Fumarate/Lamivudine/Efavirenz Tablets 300 mg/300 mg/400 mg looks like and contents of the pack

A white to off-white, film coated, oval, biconvex, beveled edge tablet debossed with M on one side of the tablet and TLE on the other side.

The tablets should not be divided.

Pack size: 30 tablets.

The tablets should not be divided.

7. SUPPLIER

Manufacturer

Mylan Laboratories Limited

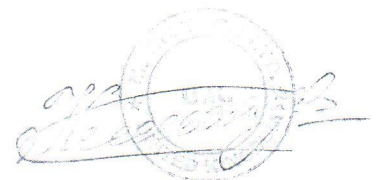
Plot No. 564/A/22, Road No.92, Jubilee Hills

Hyderabad - 500034, Telangana, INDIA

Email : Intiyaz.Basade@mylan.in

Address

For any information about this medicinal product, please contact the supplier.



POM	Schedule 2	PP	List - 1
-----	------------	----	----------



Mylan

Manufactured By:

Mylan Laboratories Limited

Plot No. 11,12 & 13, Indore SEZ, Pharma Zone,
Phase-II, Sector-III, Pithampur - 454775,
Dist.- Dhar (MP) India.

March 2019

Handwritten signature and circular stamp