До реєстраційного посвідчення
№ UA/16597/01/01

Від 07.03.2018
№ 460

Переклад українською мовою, автентичність якого підтверджена уповноваженою особою, інструкції про застосування лікарського засобу, для виробничої дільниці розташованої за адресою:

F4 та F12, МІДК. Малегаон, Сіннар, Нашик – 422 113, Махараштра, Індія / F- 4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar, Nashik - 422 113, Maharashtra, India

засвідчені підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника.

Коротка характеристика лікарського засобу

1. Назва лікарського засобу

ЕФАВІРЕНЗ/ЕМТРІЦИТАБІН/ТЕНОФОВІРУ ДЕЗОПРОКСИЛУ ФУМАРАТ 600МГ/200МГ/300МГ

2. Якісний і кількісний склад

1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою містить

Ефарінезу 600 мг

Емтрицитабіну 200 мг

Тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг

Повний список допоміжних речовин див. розділ 6.1.

3. Лікарська форма.

Таблетки вкриті плівковою оболонкою, рожевого кольору, у формі каплет, з позначкою «M171» на одному боці, гладкі на другому.

Таблетки не діляться.

4. Клінічна інформація

4.1. Терапевтичні показання.

Ефавіренз / Емтрицитабін / тенофовіру дізопроксілу фумарат 600мг / 200мг / 300 мг таблетки, фіксована комбінація тенофовіру дізопроксілу фумарату, емтрицитабіну і ефавірензу у відповідному дозуванні. Препарат показаний для лікування вірусу імунодефіциту людини-1 (ВІЛ-1) у дорослих та підлітків (від 12 років і з масою тіла ≥ 40 кг) з рівнями вірусологічної супресії ВІЛ-1 РНК <50 копій / мл для постійної комбінованій антиретровірусній терапії тривалістю більше ніж три місяці. В анамнезі у пацієнта не повинно бути вірусологічної неефективності при проведенні попередньої антиретровірусної терапії.

Вибір для лікування пацієнтів з ВІЛ-1-інфекцією, які приймали антиретровірусні препарати, повинен бути заснований на індивідуальному тестуванні рівня вірусологічної супресії або історії лікування пацієнта.

Слід розглянути офіційні керівництва по лікуванню ВІЛ-1 інфекції (наприклад, ВООЗ).

4.2. Спосіб застосування для дорослих і, якщо необхідно, для дітей.

Лікування повинен проводити лікар, який має досвід терапії ВІЛ-інфекції.

Дорослі та підлітки: препарат слід застосовувати 1 раз на добу.

Спосіб застосування: таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою.

Препарат рекомендовано приймати на порожній шлунок, оскільки їжа може підвищувати експозицію ефавірензу, що може призводити до підвищення частоти побічних реакцій (див. розділи 4.4. та 4.8).

Для покращання переносимості ефавірензу (враховуючи побічні реакції з боку нервової системи) препарат рекомендовано приймати перед сном (див. розділ 4.8).

Передбачається, що адсорбція тенофовіру буде приблизно на 35% нижче після прийому препарату на порожній шлунок у порівнянні з прийомом тенофовіру, окремо з їжею (дивись розділ 5.2). У пацієнтів з вірусологічною супресією, можна очікувати зниження клінічного ефекту, але такий ефект буде обмеженим (див розділ 5.1).

Діти: препарат не рекомендується для застосування у дітей віком до 12 років через відсутність даних щодо безпеки та ефективності.

Пацієнти літнього віку. Препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам літнього віку (див. розділ 4.4).

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Корекція дози.
У випадку, якщо необхідно припинити лікування одним із компонентів препарату або у випадку необхідності коригування дози окремих компонентів, необхідно ознайомитися з Короткими Характеристиками для окремих компонентів або комбінацій цих компонентів.

Якщо препарат застосовувати одночасно з рифампіцином пацієнтам з масою тіла ≥50 кг, слід розглянути питання про додаткову дозу ефавірензу 200 мг/добу (загалом 800 мг) (див. розділ 4.5.).
Пацієнти з порушеннями функції нирок. Препарат не рекомендований пацієнтам з порушеннями функції нирок середнього або тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). Для пацієнтів з такими станами необхідно коригувати дозу емтрицитабіну та тенофовіру дизопроксил фумарату, що є неможливим при застосуванні комбінованих таблеток (див. розділи 4.4. та 5.2).
Пацієнти з порушеннями функції печінки. Пацієнти з порушенням функції печінки легкого ступеня важкості можуть застосовувати препарат у звичайній рекомендованій дозі. Стан пацієнтів слід ретельно спостерігати стосовно розвитку побічних реакцій, особливо симптомів з боку нервової системи, пов'язаних із застосуванням ефавірензу (див. розділи 4.3. та 4.4).
Після відміни препарату у пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ та ВГВ слід ретельно спостерігати стан стосовно симптомів загострення гепатиту) (див. розділ 4.4.).
При відміні препарату слід пам'ятати про тривалий період напіввиведення ефавірензу (див. розділ 5.2.) і тривалий внутрішньоклітинний період напіввиведення емтрицитабіну та тенофовіру. Через індивідуальні варіації таких показників і проблеми розвитку резистентності слід керуватися вказівками з лікування ВІЛ, приймаючи також до уваги причини відміни препарату.

4.3. Протипоказання.

- Гіперчутливість до будь-якої діючої або допоміжної речовини, що входить до складу препарату.
- Одночасне застосування з рослинними препаратами, що містять звіробій (*Hypericum perforatum*), оскільки існує ризик зниження концентрацій у плазмі крові та ослаблення клінічних ефектів ефавірензу (дивись розділ 4.5).
- Одночасне застосування з вориконазолом. Ефавіренз значно знижує концентрацію вориконазолу у плазмі крові, а вориконазол значно підвищує концентрації ефавірензу у плазмі крові. Оскільки лікарській засіб є комбінованим препаратом з фіксованою дозою компонентів, коригування дози ефавірензу неможливе, застосування вориконазолу та Ефавіренз / Емтрицитабін / тенофовіру дізопроксілу фумарат 600мг / 200мг / 300 мг таблетки (дивись розділ 5.2.).

4.4. Особливі застереження.

Загальні.
Оскільки препарат Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз є комбінованим препаратом, його не слід застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що містять такі самі діючі речовини – емтрицитабін або тенофовіру дизопроксилу фумарат.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

З причини аналогічності емтрицитабіну препарат Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз не слід застосовувати одночасно з іншими аналогами цитидину (наприклад, ламівудин). Також препарат не слід застосовувати одночасно з адефовіру дипівоксилом.

Передача ВІЛ.

Пацієнту слід пояснити, що противірусні препарати, у тому числі Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз, не захищають від ризику передачі ВІЛ іншим людям при статевому контакті або через кров. Слід продовжувати дотримуватися відповідних заходів безпеки.

Інші противірусні лікарські засоби.

Немає даних стосовно безпечності та ефективності застосування лікарського засобу Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз у комбінації з іншими противірусними препаратами.

Одночасне застосування лікарського засобу Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз і діданозину не рекомендовано, оскільки експозиція діданозину значно посилюється після застосування з тенофовіру дизипроксилу фумаратом, що може підвищувати ризик розвитку побічних реакцій, асоційованих з діданозином (див. розділ 4.5.).

Захворювання печінки.

Фармакокінетика, безпечність та ефективність ефавірензу у пацієнтів з серйозними захворюваннями печінки не встановлені. Тому лікарський засіб Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз слід використовувати тільки у тих пацієнтів, якщо вважається, що переваги перевищують ризики та ведеться постійний контроль за безпекою.

Токсичність з боку печінки.

Підвищення рівня трансаміназ може спостерігатися через місяці початку лікування ефавірензом, це може частіше спостерігалося у пацієнтів з конфекцією ВГВ або ВГС. Рекомендовано припинити прийом лікарського засобу, якщо токсичність з боку печінка має виражені симптоми, або якщо рівні трансаміназ > 10 разів перевищують верхню межу норми.

Печінкова недостатність виникла у пацієнтів, у яких були відсутні попередні захворювання печінки чи інші ідентифіковані фактори ризику (див. розділ 4.8). Моніторинг печінкових ферментів повинен здійснюватися і для пацієнтів без попередньої дисфункції печінки та інших факторів ризику.

Пацієнти з ВІЛ і ко-інфекцією вірусу гепатиту В (ВГВ) або С (ВГС).

Пацієнти з хронічним гепатитом В або С, які отримують комбіновану противірусну терапію, мають підвищений ризик розвитку тяжких та потенційно летальних побічних реакцій з боку печінки.

Лікар повинен керуватися поточними рекомендаціями щодо лікування ВІЛ для проведення оптимальної терапії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ко-інфекцією ВГВ.

У дослідженнях фармакодинаміки емтрицитабін та тенофовір окремо і в комбінації продемонстрували активність проти ВГВ. Відміна лікарського засобу Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз у пацієнтів з ВІЛ та ВГВ може призводити до різкого тяжкого загострення гепатиту. Пацієнти з ВІЛ та ВГВ, які припинили лікування лікарським засобом Тенофовір/Емтрицитабін/Ефавіренз, повинні бути під ретельним клінічним та лабораторним спостереженням протягом принаймні 4 місяців після закінчення терапії. При необхідності лікування гепатиту В може бути відновлено. Для пацієнтів із прогресуючим захворюванням

печінки або цирозом припинення лікування не рекомендується, оскільки пост терапевтичне загострення гепатиту може призводити до декомпенсації функції печінки.

Симптоми з боку нервової системи та психіки.

Про побічні реакції з боку психіки повідомлялось у пацієнтів, які отримували лікування ефавірензом. Пацієнти з психіатричними розладами в анамнезі мають вищий ризик розвитку серйозних побічних реакцій з боку психіки (див. розділ 4.8.). Ці реакції зазвичай виникають протягом першого тижня лікування і розвиваються протягом 4 тижнів лікування. Існує потенційний ефект, пов'язаний з вживанням з алкоголю та іншими психоактивними препаратами. Необхідно інформувати пацієнтів про те, що у разі появи симптомів тяжкої депресії, психозу або суїцидальних думок вони повинні негайно звернутися до лікаря, щоб установити, чи пов'язані ці симптоми з прийомом ефавірензу, і якщо це підтвердиться, визначити, чи переважає користь від продовження лікування над ризиком.

Порушення функції нирок.

Тенофовір в основному виділяється нирками через комбінацію клубочкової фільтрації та активної секреції канальців. Таким чином, кліренс креатиніну знижується у хворих з порушеннями функції нирок. Існують обмежені дані щодо безпеки та ефективності тенофовіру у пацієнтів з порушенням функції нирок (кліренс креатиніну < 80 мл/хв.). Таким пацієнтам препарат слід призначати лише у випадку, якщо потенційні переваги від застосування будуть перевищувати потенційні ризики.

У пацієнтів з помірним та важким ступенем порушення функції нирок період напіввиведення з плазми емтріцітабіну збільшується через зменшення кліренсу креатиніну.

Препарат не рекомендований пацієнтам з порушенням функції нирок помірного та тяжкого ступеня тяжкості (кліренс креатиніну < 50 мл/хв). У пацієнтів із такими станами при застосуванні комбінованих таблеток неможливо відкоригувати дозу емтрицитабіну і тенофовіру дизопроксилу фумарату (див. розділи 4.2 та 5.2).

Не слід застосовувати лікарський засіб одночасно з нефротоксичними лікарськими засобами. Якщо одночасного прийому препарату та нефротоксичних засобів неможливо уникнути, слід здійснювати щотижневий контроль функції нирок (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Про порушення функції нирок, ниркову недостатність, підвищення креатиніну, гіпофосфатемію та проксимальна тубулопатію (включаючи синдром Фанконі) (див. розділ 4.8) повідомлялося при застосуванні комбінованого лікарського засобу. Рекомендується оцінювати кліренс креатиніну в усіх пацієнтів перед початком лікування та контролювати функцію нирок (кліренс креатиніну та рівень фосфатів у сироватці) надалі під час лікування.

Якщо рівень фосфату у сироватці крові < 1,5 мг/дл (0,48 ммоль/л) або кліренс креатиніну зменшений до < 50 мл/хв у пацієнта, який отримує препарат слід провести повторну оцінку функції нирок протягом 1 тижня, включаючи визначення рівня глюкози в крові, калію в крові та концентрації глюкози в сечі (див. розділ 4.8., щодо проксимальної тубулопатії). Оскільки препарат є комбінованим лікарським засобом і зміна інтервалу застосування окремих його компонентів неможлива, необхідно припинити лікування пацієнтів із кліренсом креатиніну < 50 мл/хв або зі зниженням рівня фосфатів у сироватці до < 1,0 мг/дл (0,32 ммоль/л). У випадку прогресуючого зниження функції нирок слід розглянути можливість припинення лікування, якщо інша причина не встановлена.

Необхідно уникати одночасного використання нефротоксичних лікарських засобів (наприклад, аміноглікозидів, амфотерицину В, фосарнета, ганцикловіру, пентаміділу, ванкоміцину, цидофовіру або інтерлейкіну-2) при застосуванні препарату. Якщо одночасне застосування із нефротоксичними лікарськими засобами неможливо уникнути, моніторинг функції нирок повинен проводитись щотижня.

Вплив на кістки.

Під час 144–тижневого контрольованого клінічного дослідження, в якому порівнювали дію тенофовіру дизопроксилу фумарату із ставудином у комбінації з ламівудином та ефавірензом, у пацієнтів, які раніше не приймали антиретровірусні препарати, в обох експериментальних групах спостерігали невелике зменшення мінеральної щільності кістки стегна та хребта. За 144 тижні зменшення мінеральної щільності кістки хребта та зміни біомаркерів кістки були значно більшими в групі, яка отримувала тенофовіру дизопроксилу фумарат. Зменшення мінеральної щільності кісток стегна були значно більшими в цій групі до 96 тижнів. Проте після 144 тижнів не спостерігали підвищеного ризику переломів або свідчень клінічно істотних відхилень стану кісток від норми.

Вплив тенофовіру був вивчений у ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів віком від 12 років і старше. В нормальних умовах мінеральна щільність кісткової тканини швидко відновлюється у цій віковій групі. У цьому дослідженні середній коефіцієнт зміцнення кісткової тканини був меншим у групі яка отримувала тенвофовір, порівняно з групою плацебо. Скелетний ріст (зріст пацієнтів) не змінювався. Маркери щодо мінеральної щільності кісток стегна та хребта у пацієнтів віком 12 років і більше, подібні тим, що спостерігаються у дорослих. Внаслідок можливого впливу тенофовіру на метаболізм кісток, препарат слід використовувати для лікування підлітків віком до 18 років, якщо переваги перевищують ризик (див. розділ 4.8) .

Кісткові аномалії (що нечасто були однією з причин переломів) можуть бути пов'язані з проксимальною нирковою тубулопатією (див. розділ 4.8). Якщо виникає підозра на кісткові аномалії, слід отримати відповідні консультації.

Остеонекроз.

Незважаючи на те, що етіологія повинна вважатися мультифакторною (включаючи застосування кортикостероїдів, вживання алкоголю, тяжку імуносупресію, вищий індекс маси тіла), про випадки остеонекрозу було повідомлено переважно у пацієнтів з давньою ВІЛ-інфекцією та/або довготривалим застосуванням КАРТ. Пацієнтів слід поінформувати про необхідність звернення за медичною допомогою, якщо в них скарги на суглобовий біль, скутість у суглобах або складнощі при ходьбі.

Лактат-ацидоз.

Лактат-ацидоз є рідкісним, але важким та потенційно небезпечним для життя ускладненням, пов'язаним із застосуванням нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ). Деякі із лікарських засобів цього класу, як відомо, викликають молочний ацидоз. Доклінічні та клінічні дані дозволяють припустити, що ризик виникнення молочнокислого ацидозу вважається передбачуваним впливом від застосування нуклеозидних аналогів, та дуже низький для тенофовіру та емтріцітабіну. Однак ризик розвинення не може бути виключений. Лактат-ацидоз може виникнути через декілька місяців лікування НІЗТ. Пацієнти із гіперлактатемією можуть не мати відповідних симптомів, можуть бути критично хворими або можуть мати неспецифічні симптоми, такі як задишка, стомлюваність, нудота, блювота, діарея та біль у животі. Фактори

ризику для латентного ацидозу, пов'язаного із застосуванням НІЗТ, включають – жіночу стать та ожиріння. Пацієнти з підвищеним ризиком повинні бути під ретельним наглядом. Скринінг гіперлактатемії для пацієнтів, які не мають відповідних симптомів не потрібен. Пацієнти у яких є симптоми, зазвичай мають рівень молочної кислоти > 5 ммоль/л і для таких пацієнтів лікування НІЗТ необхідно припинити. У випадках підвищення рівня до > 10 ммоль/л, пацієнти потребують негайної медичної допомоги.

Ліподистрофія та порушення обміну речовин.

Комбінована антиретровірусна терапія може спричиняти у ВІЛ-інфікованих пацієнтів перерозподіл жирової тканини (ліподистрофію). Враховуючи, що для деяких інших антиретровірусних препаратів є значні докази цієї побічної реакції, свідчення про зв'язок з лікування тенофовіром, емтріцітабіном та/або ефавірензом є слабкими. Дійсно, перехід від лікування аналогами тимідіну (наприклад, ставудином) на лікування тенофовіром, збільшує ризик перерозподілу жирової тканини кінцівок у пацієнтів з ліпоатрофією. Підвищений ризик розвитку ліподистрофії пов'язаний з такими факторами, як літній вік, тривала терапія антиретровірусними препаратами та супутні метаболічні порушення. При клінічних обстеженнях ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримують антиретровірусні засоби, слід звертати увагу на фізичні ознаки перерозподілу жиру. Рекомендується вимірювати вміст сироваткових ліпідів та глюкози крові натщесерце. Порушення ліпідного метаболізму слід лікувати відповідними препаратами (див. розділ 4.8).

Порушення мітохондріальної функції.

In vitro та *in vivo* було показано, що нуклеозидні та нуклеотидні аналоги призводять до ураження мітохондрій різного ступеня. Надходили повідомлення про мітохондріальну дисфункцію у ВІЛ-негативних дітей раннього віку, які зазнали впливу нуклеозидних аналогів в утробі та/або у постнатальний період. Основними несприятливими явищами, про які повідомлялося, були гематологічні порушення (анемія, нейтропенія) та метаболічні порушення (гіперлактатемія, гіперліпаземія). Ці явища часто були короткочасними. Надходили повідомлення про деякі неврологічні порушення, що починалися пізніше (гіпертонія, конвульсії, аномальна поведінка). На сьогодні невідомо, чи неврологічні порушення є тимчасовими, чи постійними. Будь-яка дитина, яка зазнала впливу аналогів нуклеозидів та нуклеотидів в утробі, навіть ВІЛ-негативна, має пройти клінічне та лабораторне обстеження стосовно можливого порушення мітохондріальної функції у випадку появи відповідних симптомів. Ці результати не впливають на поточні національні рекомендації застосовувати антиретровірусне лікування вагітним жінкам для профілактики вертикальної передачі ВІЛ.

Опортуністичні інфекції.

У ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імунною недостатністю на момент призначення комбінованої антиретровірусної терапії (КАРТ) може виникати запальна реакція на хронічні чи залишкові опортуністичні патогени та серйозні клінічні стани чи загострення симптомів.

Синдром відновлення імунітету.

Зазвичай, такі реакції спостерігаються протягом перших декількох тижнів або місяців ініціації КАРТ. Відповідними прикладами є цитомегаловірусний ретиніт, генералізовані та/або вогнищеві мікобактеріальні інфекції та пневмонія, спричинена Pneumocystis jirovecі (звичайно відома як Pneumocystis carinii). Будь-які запальні симптоми вимагають оцінки; у разі потреби призначають лікування.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Пацієнти літнього віку.
Пацієнтів літнього віку мають більшу ймовірність зниження функції нирок; тому слід з обережністю застосовувати комбінований лікарський засіб, до складу якого входить тенофовір при лікуванні пацієнтів літнього віку (див. нижче).
Допоміжні речовини.
Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії.

Взаємодія за участі ефавірензу
Ефавіренз є клінічно важливим індуктором ферментів цитохрому Р450, таких як CYP2B6 та CYP3A; тому може виникати взаємодія з лікарськими засобами, метаболізуваними цим шляхом та зміна концентрації ефавірензу у крові.
Ефавіренз є клінічно важливим індуктором ферментів цитохрому Р450, таких як CYP3A4; тому може виникати взаємодія з лікарськими засобами, які також метаболізуються цим шляхом. *In vitro* ефавіренз також є інгібітором UDP-глюкуронозилтрансфераз, таких як CYP3A4, CYP2C9 і CYP2C19. У переважній більшості випадків, коли ефавіренз взаємодіє *in vivo* з відомими субстратами CYP3A, результатом після сумісного прийому декількох доз є зменшення системного впливу такого препарату.
Препарат не можна одночасно застосовувати з терфенадином, астемізолом, цизапридом, пімозидом, бепридилом або алкалоїдами ріжків у зв'язку з конкуруванням ефавірензу за CYP3A4.
Взаємодіяч за участі емтрицитабіну
In vitro емтрицитабін не інгібує будь-який із наступних ізотопів CYP450 людини: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 та 3A4, і не інгібує ферментативну глюкуронізацію.
Не існує ніяких клінічно значущих взаємодій, коли емтріцітабін застосовується одночасно з індінавіром, зидовудином, ставудином або фамцикловіром. Емтрицітабін виводиться переважно нирками, через клубочкову фільтрацію та активну секрецію канальців. За винятком фамцикловіру та тенофовіру, ефект взаємодії, з лікарськими засобами, що виділяються або впливають на функцію нирок, не оцінювали. Сумісне застосування з лікарськими засобами, які виводяться нирками, може призвести до збільшення концентрації в сироватці емтритабіну або такого лікарського засобу внаслідок конкуренції за шлях виведення. Немає клінічного досвіду або вірусологічного обґрунтування для сумісного застосування емтрицитабіну та аналогів цитидину. Отже, препарат не слід застосовувати разом із ламівудином для лікування ВІЛ-інфекції (див. розділ 4.4).
Взаємодіяч за участі тенофовіру
Одночасне застосування диданозину і тенофовіру дезопроксілу фумарату не рекомендовано (див. розділ 4.4 та таблиця лікарських взаємодій далі).
Препарати, що виводяться нирками.
Оскільки емтрицитабін та тенофовір виводяться переважно нирками, одночасне застосування емтрицитабіну та тенофовіру з препаратами, що ослаблюють функцію нирок або конкурують за активну тубулярну секрецію через транспортні білки hOAT 1, hOAT 3 або MRP 4 (наприклад, цидофовір), може підвищувати сироваткові концентрації емтрицитабіну, тенофовіру та/або препаратів, що застосовуються одночасно.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____
22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Слід уникати призначення препарату під час або незадовго після застосування нефротоксичних препаратів. Деякі приклади включають (але не обмежуються) аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір або інтерлейкін-2 (див. розділ 4.4).

У зв'язку з тим що такролімус виводиться нирками при одночасному застосуванні слід проводити постійний моніторинг функції нирок.

Інші взаємодії. Взаємодії між компонентами препарату Атріпла та інгібіторами протеази, антиретровірусними засобами (відмінними від інгібіторів протеази) та іншими препаратами, що не відносяться до антиретровірусних, представлено у таблиці 5 нижче (підвищення позначено як «↑», зниження як «↓», без змін як «↔»). 90 % ДІ вказано у дужках (якщо є такі дані).

Таблиця 1. Взаємодії між окремими компонентами препарату та іншими лікарськими засобами.

Препарати	**Вплив на рівні препарату Середній % змін рівнів AUC, Cmax, Cmin з 90% ДІ (механізм)**	**Рекомендації стосовно одночасного застосування з препаратом Атріпла (600 мг ефавірензу, 200 мг емтрицитабіну, 300 мг тенофовіру дизопроксил фумарату)**
ПРОТИІНФЕКЦІЙНІ ПРЕПАРАТИ		
Антиретровірусні препарати		
НІЗТ		
Зидовудин, Ставудин, Абакавір	Взаємодія не очікується	
Абакавір/тенофовіру дизопроксилу фумарат		Одночасне застосування не рекомендовано у зв'язку з пригніченням терапевтичного ефекту від застосування абакавіру.
Ламівудин/емтрицитабін		З причини схожості ламівудину та емтрицитабіну їх не слід застосовувати одночасно (див. розділ 4.4).
Диданозин/тенофовіру дизопроксил фумарат	Диданозин AUC: ↑40-60 %*	Рідко повідомлялося про панкреатит та лактацидоз (іноді з летальним наслідком). Одночасне застосування тенофовіру дизопроксил фумарату та диданозину в дозі 400 мг на добу асоційоване зі значущим зниженням кількості CD4 клітин, можливо, через внутрішньо-клітинну взаємодію, що підвищує рівень

		фосфорильованого (тобто активного) диданозину. Зниження дози диданозину до 250 мг при одночасному застосуванні тенофовіру дизопроксил фумарату асоціювалося з повідомленнями про високі показники вірусологічної неефективності (у ході тестування декількох комбінацій). Одночасне застосування з диданозином не рекомендовано (див. розділ 4.4).
ННІЗТ		
Невірапін, Етравірин		Одночасне застосування не рекомендується через адитивну токсичність та відсутність ефективності.
Інгібітори протеази		
Фосампренавір/ритонавір/ ефавіренз (700 мг 2 рази на добу/ 100 мг 2 рази на добу)	Ампренавір Ctrough ↓ 17 % Клінічно значущих фармакокінетичних реакцій не спостерігалось.	Можна застосовувати одночасно без корекції дози.
Фосампренавір/ритонавір/ ефавіренз (1 400 мг 1 раз на добу/ 200 мг 1 раз на добу)	Ампренавір Cmin ↓ 36 %	Одночасне застосування при такому режимі не рекомендовано.
Саквінавір/ритонавір/ ефавіренз	Взаємодії не вивчались. Стосовно одночасного застосування ефавірензу з низькими дозами ритонавіру в комбінації з інгібітором протеази див. ритонавір вище.	Недостатньо даних щоб дати рекомендації щодо дозування саквінавіру/ ритонавіру. Застосування препарату в комбінації з саквінавіром як єдиним інгібітором протеази не рекомендовано.
Індінавір (800 мг 3 рази на добу)/ефавіренз	Індінавір AUC: ↓ 31 % Ctrough ↓ 40 %	Одночасне застосування не рекомендується.
Індінавір/рітонавір (800/100 мг 3 рази на добу)/ефавіренз	Індінавір AUC_{ss}: ↓ 25 % Ctrough ↓ 50 %	Одночасне застосування можливо, у випадку коли є можливість контролювати рівень Індинавіру.
Ритонавір/ефавіренз (500 мг 2 рази на добу/	Дослідження взаємодії показали помірне збільшення AUC для	Одночасне застосування ритонавіру в дозі 1 000 мг не

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

600 мг 1 раз на добу)	ритонавіру та ефавірензу.	рекомендовано у зв'язку з поганою переносимістю.
Нелфінавір/ефавіренз	Дослідження взаємодії показали варіабельність результатів, включаючи 20% збільшення рівня AUC і Cmin, а також зниження AUC на 25% і Cmin на 45% нелфінавіру.	Одночасне застосування можливо, у випадку коли є можливість контролювати рівень Нелфінавіру.
Лопінавір/ ритонавір (капсули м'які або пероральний розчин)/ ефавіренз Лопінавір/ ритонавір (таблетки)/ ефавіренз (400/100 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу) (500/125 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу) Лопінавір/ ритонавір (таблетки)/ тенофовір (400/100 мг 2 рази на добу)	Значне зниження експозиції лопінавіру, при якому необхідна корекція дози лопінавіру/ритонавіру. Концентрації лопінавіру: Cmin: ↓ 40 % Концентрації лопінавіру: подібні до концентрацій при застосуванні лопінавіру/ритонавіру 400/100 мг 2 рази на добу без ефавірензу. Тенофовір не впливає на фармакокінетичні параметри лопінавіру/ ритонавіру Тенофовір AUC: ↑ 32 % Cmax: ↔ Cmin: ↑ 51 %	Одночасне застосування не рекомендовано.
Атазанавір/ ефавіренз (400 мг 1 раз на добу) Атазанавір/тенофовір (400 мг 1 раз на добу) Атазанавір/ритонавір/ тенофовір (300/100/300 1 раз	Атазанавір AUC_{SS}: ↓74 % Cmin: ↓ 93 % Атазанавір AUC: ↓ 25 % Cmax: ↓ 21 % Cmin: ↓ 40 % Тенофовір AUC: ↑ 24 % Cmax: ↑ 14 % Cmin: ↑ 22%	Одночасне застосування не рекомендовано.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

на добу) Атазанавір/ритонавір/ ефавіренз (400/100/600 1 раз на добу, разом їх їжею) Атазанавір/ритонавір/ ефавіренз (400/200/600 1 раз на добу, разом їх їжею)	Атазанавір AUC: ↓ 25 % (↓ 41 % - ↓3 %) Cmax: ↓ 28 % (↓ 50 % - ↑5 %) Cmin: ↓ 26 % (↓46 % -↑10 %) Одночасний прийом атазанавіру / ритонавіру та тенофовіру приводить до збільшення концентрації тенофовіру та посилює побічні ефекти, пов'язані з тенофовіром, включаючи ниркові розлади. Атазанавір AUC: ↔* (↓ 9 % - ↑10 %) Cmax: ↑ 17 % (↑8 % - ↑27%) Cmin: ↓ 42 % (↓31 % -↓51 %) Атазанавір AUC: ↔*/** (↓10 % - ↑26 %) Cmax: ↔*/** (↓5 % - ↑26%) Cmin: ↑ 12 % (↓16 % -↑49 %) (індукція CYP3A4) * У порівнянні з прийомом атазанавіру 300 мг / ритонавір 100 мг ввечері без ефавіренз зафіксовано зменшення Cmin атазанавіру, яке може негативно вплинути на його ефективність. ** історичні дані - одночасний прийом ефавірензу із атазанавіром / ритонавіром не рекомендований.	
Тіпранавір/ефавіренз	Взаємодія не вивчалась	Слід уникати одночасного застосування.
Дарунавір/ритонавір/ ефавіренз (300 мг 2 рази на добу/ 100 мг 2 рази на добу)	Дарунавір: AUC: ↓13 % Cmin: ↓31 % Ефавіренз: AUC: ↑21 % Cmin: ↑17 %	Клінічне значення змін в концентраціях дарунавіру та ефавірензу не встановлено та може змінюватися залежно від, наприклад, від наявності клінічно значущої резистентності до дарунавіру. Дарнунавір / ритонавір слід

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Дарунавір/ритонавір/ тенофовіру дизопроксил фумарат (300 мг 2 рази на добу/ 100 мг 2 рази на добу)	Тенофовір не впливає на фармакокінетичні параметри Дарунавіру. Тенофовір: AUC: ↑22 % Cmin: ↑37%	застосовувати з обережністю у поєднанні з таблетками тенофовір-дизопроксилу фумарат / ефавіренз / емтріцитабін 300мг / 600мг / 200мг.
Антагоністи CCR5		
Маравірок/ефавіренз (100 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Маравірок: AUC_1: ↓45 % Cmax: ↓51 %	Концентрації ефавірензу не визначали; впливу не очікується. Слід ознайомитися з інструкцією на препарат, що містить маравірок.
Інгібітор перенесення ланцюга інтегразою		
Ралтегравір/ефавіренз (400 мг разова доза/-) Ралтегравір/тенофовіру дизопроксил фумарат (400 мг 2 рази на добу)	Ралтегравір: AUC: ↓36 % AUC: ↑49 % Cmax: ↑64 %	Можна застосовувати одночасно без корекції дозування.
Протигрибкові		
Кетоконазол/ефавіренз (400 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Кетоконазол AUC: ↓72 %	Оскільки немає рекомендацій стосовно дози кетоконазолу при одночасному застосуванні слід розглянути питання про альтернативне протигрибкове лікування.
Ітраконазол/ефавіренз (200 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Ітраконазол: AUC: ↓39 % Cmin: ↓44 %	Оскільки немає рекомендацій стосовно дози кетоконазолу при одночасному застосуванні слід розглянути питання про альтернативне протигрибкове лікування.
Позаконазол/ефавіренз (-/400 мг 1 раз на добу)	Позаконазол: AUC: ↓50 % Cmax: ↓45 %	Одночасного застосування слід уникати, за винятком випадків, коли користь перевищує ризик.
Флуконазол/ефавіренз (200 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Взаємодія не очікується.	
Вориконазол/ефавіренз (200 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Взаємодії не вивчалися.	Одночасне застосування стандартних доз ефавірензу та вориконазолу протипоказане.
Вориконазол/ефавіренз (200 мг 2 рази на добу/ 400 мг 1 раз на добу)	Вориконазол AUC_{SS}: ↓77 % Ефавіренз AUC_{SS}: ↑ 44%	Зменшення дози ефавірензу при застосуванні вориконазолу в стандартній дозі призводить до суттєвих змін фармакокінетики обох лікарських засобів, тому

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

		його не слід застосовувати.
Вориконазол/ефавіренз (400 мг 2 рази на добу/ 300 мг 1 раз на добу)	Вориконазол AUC_{SS}: ↓7 % Ефавіренз AUC_{SS}: ↑ 17% (у порівнянні із стандартними дозами)	Якщо одночасне застосування вважається необхідним, дозу вориконазолу слід збільшити до 400 мг, ефавірензу зменшити до 300 мг. Оскільки зменшення дози ефавірензу неможливе у комбінованому препараті слід застосовувати препарати в окремих лікарських формах (див. розділ 4.3).
Антибіотики / Антимікобактеріальні		
Кларитроміцин/ефавіренц (500 мг 2 рази на добу/ 400 мг 1 раз на добу)	Кларитроміцин: AUC: ↓39 % Кларитроміцин 14-гідроксиметаболіт: AUC: ↑34 %	Клінічне значення таких змін рівнів кларитроміцину у плазмі крові не відоме. Можна розглянути питання про застосування альтернативного до кларитроміцину препарату (наприклад, азитроміцин).
Азитроміцин/ефавіренц (600 мг 1 раз на добу/ 400 мг 1 раз на добу)	Взаємодія не очікується	Можна застосовувати одночасно без корекції дозування.
Рифампіцин/ефавіренц (600 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Ефавіренц: AUC: ↓26 % Cmin: ↓32 %	При застосуванні препарату з рифампіцином додаткова доза ефавіренцу 200 мг/добу (загалом 800 мг) може забезпечити експозицію, що досягається при дозі ефавіренцу 600 мг без рифампіцину.
Рифабутин/ефавіренц (300 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Рифабутин: AUC: ↓38 %	Добову дозу рифабутин слід підвищити на 50 % .
Протималярійні		
Атоваквон Хлорокьюдин Мефлокьюдин Прогуаніл Сульфадоксил Піріметамін	Немає даних по дослідженню взаємодії. Взаємодія та безпечність при одночасному застосуванні з ефавірензом не проводилась систематично; на теоретичній основі клінічно значущі взаємодії лікарських засобів з ефавірензом є малоймовірними.	
Амодіакін/Артеметер/ ефавіренз	Дослідження взаємодії було припинено після того, як у	Можливий токсичний вплив на печінку. По можливості

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

(600/250 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	перших двох суб'єктів розвинулося безсимптомне, але значне підвищення печінкових ферментів після триденного курсу амодіакіну. Амодіакін AUC ↑ 114 та AUC ↑ 302% відповідно.	комбінації слід уникати.
Кьнин/ефавіренз	Немає даних по дослідженню взаємодії. Кьюнин метаболізуються CYP3A. Одночасне застосування з ефавірензом може зменшити протималярійний ефект.	По можливості необхідно застосовуваи альтернативний протималярійний лікарський засіб.
Лумефантрин/ефавіренз	Немає даних по дослідженню взаємодії. Лумефантрин метаболізуються CYP3A. Одночасне застосування з ефавірензом може зменшити протималярійний ефект.	Одночасне застосування не рекомендовано.
Артемісинин та деріватівес	Немає даних по дослідженню взаємодії. Артемісинин та його похідні метаболізуються CYP3A. Одночасне застосування з ефавірензом може зменшити протималярійний ефект.	
Засоби проти вірусу гепатиту		
Адепофовіру деповоксил/тенофовір	AUC: ↔ Cmax: ↔	Одночасне застосування не рекомендується через аддитивну токсичність та відсутність ефективності (див. розділ 4.4).
Ентакавір 1 мг 1 раз на день	AUC: ↔ Cmax: ↔	Немає клінічно значущого впливу на фармакокінетику обох лікарських засобів.
ПРОТИСУДОМНІ ПРЕПАРАТИ		
Карбамазепін/ефавіренз (400 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Карбамазепін: AUC_{SS}: ↓27 % Cmin: ↓35 % Ефавіренз: AUC_{SS}: ↓36 % Cmin: ↓47 %	Слід періодично перевіряти рівні карбамазепіну та ефавірензу при одночасному застосуванні.
Фенітоїн/ефавіренз	Взаємодія не вивчалася. Існує можливість підвищення плазмових концентрацій	Слід періодично перевіряти рівні фенітоїну та ефавірензу при одночасному застосуванні.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

	фенітоїну при застосуванні з ефавірензом.	
Вальпроєва кислота/ ефавіренз (250 мг 2 рази на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Обмежені дані вказують на відсутність клінічно значущого впливу на фармакокінетику вальпроєвої кислоти та ефавірензу.	
Вігабатрин	Клінічно значущі взаємодії не очікуються.	Можна застосовувати одночасно без коригування дози.
СЕРЦЕВОСУДИННІ ПРЕПАРАТИ		
Блокатори кальцієвих каналів		
Дилтіазем/ефавіренз (240 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Дилтіазем: AUC: ↓69 % Дезацитил дилтіазем: AUC: ↓75 N-монодезметил дилтіазем: AUC: ↓37 фармакокінетичних показників ефавірензу не вважається клінічно значущим.	При одночасному застосуванні дозу дилтіазему слід коригувати залежно від клінічної відповіді.
Верапаміл, фелодипін, ніфедипін, нікардипін/ефавіренз	Взаємодії не вивчали. При одночасному застосуванні ефавірензу з блокаторами кальцієвих каналів можливе зниження плазмової концентрації блокатора кальцієвих каналів.	При одночасному застосуванні дозу блокатора кальцієвих каналів слід коригувати залежно від клінічної відповіді.
ПРЕПАРАТИ, ЩО ЗНИЖУЮТЬ РІВНІ ЛІПІДІВ		
Інгібітори ГМГ-КоА редуктази		
Аторвастатин/ефавіренз (10 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Аторвастатин: AUC: ↓43 % Загалом активні інгібітори ГМГ-КоА редуктази: AUC: ↓34 %	Слід періодично перевіряти рівні холестерину. При одночасному застосуванні може бути необхідним коригування дози.
Правастатин/ефавіренз (40 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Правастатин: AUC: ↓40 %	Слід періодично перевіряти рівні холестерину. При одночасному застосуванні може бути необхідним коригування дози правастатину.
Симвастатин/ефавіренз (40 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Симвастатин: AUC: ↓69 % Загалом активні інгібітори ГМГ-КоА редуктази: AUC: ↓60 %	Слід періодично перевіряти рівні холестерину. При одночасному застосуванні оже бути необхідним коригування дози.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Розувастатин/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Розувастатин виводиться переважно у незміненому вигляді з калом, тому взаємодія з ефавірензом не очікується.	
ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Перорально Етинілестрадіол + норгестамін/ефавіренз (0,035 мг + 0,25 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Етинілестрадіол: AUC: ↔ Cmax: ↔ Леновогестрел (активний метаболіт): AUC: ↓83 % Норелгестормін (активний метаболіт): AUC: ↓64 %	Додатково до гормональних контрацептивів слід використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції.
Ін'єкції Депомедроксипрогестерону ацетат (ДМПА)/ ефавіренз (150 мг в/м разова доза ДМПА)	Взаємодій не спостерігалося суттєвих відмінностей показників фармакокінетики МПА не спостерігали.	Додатково до гормональних контрацептивів слід використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції.
Імплант Етоногестрел/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Можливе зниження експозиції етоногестрелу (індукція CYP3A4). У постмаркетинговий період були поодинокі випадки неефективності контрацепції у пацієнтів, які застосовували етоногестрел з ефавірензом.	Додатково до гормональних контрацептивів слід використовувати надійний бар'єрний метод контрацепції.
ІМУНОСУПРЕСОРИ		
Такролімус, циклоспорин, сіролімус/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Можливе зниження експозиції імуносупресора.	Може бути необхідним коригування дози імуносупресора. На початку та в кінці лікування препаратом рекомендовано проводити ретельний моніторинг концентрації імуносупресора протягом принаймні 2 тижнів (до досягнення стабільних концентрацій).
ІНШІ		

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Метадон/ефавіренз (35-100 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Метадон: AUC: ↓52 %	Стан пацієнтів, які отримують одночасно метадон слід спостерігати стосовно появи симптомів відміни, а дозу метадону підвищити з метою полегшення симптомів.
Бупренорфін/ефавіренз	Бупренорфін: AUC: ↓50 % Норбупренорфін: AUC: ↓71 % Хоча експозиція бупренорфіну знижується, симптомів відміни не спостерігалося.	При одночасному застосуванні з препаратом коригування дози бупренорфіну може бути непотрібним.
Варфарин/ ефавіренз	Взаємодії не вивчалися. Плазмові концентрації та ефекти варфарину можуть підвищуватися або знижуватися.	При одночасному застосуванні може знадобитися корекція дози варфарину.
Лоразепам/ефавіренз (2 мг 1 раз на добу/ 600 мг 1 раз на добу)	Лоразепам AUC: ↑ 7% (↑ 1% - ↑ 14%)	Можна застосовувати одночасно без коригування дози.
Мідазолам, тріазолам/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися.	Ці бензодіазепіни метаболізуються CYP3A. Хоча ефавіренз є індуктором CYP3A *in vivo*, він діє як інгібітор *in vitro*. Вплив на фармакокінетику мідазоламу та тріазоламу невідомий. Одночасне застосування можливе з обережністю.
Звіробій (Hypericum perforatum)/ефавіренз	Взаємодії не вивчалися.	Одночасне застосування препарату і рослинних препаратів, що містять звіробій, протипоказане. Рівні ефавіренцу у плазмі крові можуть знижуватися до відсутності терапевтичного ефекту.

4.6. Застосування під час вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку. Жінки, які отримують препарат, не повинні планувати вагітність. У жінок репродуктивного віку перед початком лікування препаратом слід виконати тест на вагітність. Завжди слід застосовувати бар'єрний метод у комбінації з іншими засобами контрацепції (наприклад, пероральними або іншими гормональними контрацептивами) під час лікування препаратом. Оскільки ефавіренц має тривалий період напіввиведення, рекомендовано застосовувати відповідні методи контрацепції протягом 12 тижнів після припинення застосування препарату.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Вагітність.
Дослідження ефавірензу у тварин показали репродуктивну токсичність, включаючи виражені тератогенні ефекти (див. Розділ 5.3). Повідомлялося про випадки дефектів нервової трубки у новонароджених, народжених жінками, яки застосовували ефавіренз у I триместрі вагітності. Післямаркетингові дослідження (www.apregistry.com), включаючи достатню кількість вагітних жінок, не демонструють збільшення кількості побічних реакцій у матерів, що приймали ефавіренз, та вад розвитку дитини. Ефавірензен не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності.
Дослідження на тваринах не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив тенофовіру або емтріцітабіну щодо вагітності, розвитку плоду, пологів чи постнатального розвитку (див. розділ 5.3). Безпека застосування тенофовіру та емтріцітабіну під час вагітності не вивчалась.
Внаслідок можливого тератогенного впливу ефавірензу, препарат не слід застосовувати протягом першого триместру вагітності та можливо застосовувати тільки протягом наступного триместру, якщо встановлено, що користь переважає ризик.
Годування груддю. Емтрицитабін та тенофовір проникають у грудне молоко людини. Недостатньо інформації щодо ефектів емтрицитабіну та тенофовіру у новонароджених/дітей. Дослідження на щурах продемонстрували, що ефавіренц проникає у молоко; концентрації ефавіренцу були набагато вищими, ніж рівні у материнській плазмі крові. Ризик для новонародженої дитини виключити не можна, тому препарат Атріпла не слід застосовувати у період годування груддю.
Згідно з загальноприйнятим правилом та рекомендаціями грудного вигодовування (наприклад, від ВООЗ) слід проконсультувати. Варіанти можуть відрізнятися залежно від місцевих обставин. Взагалі ВІЛ-інфікованим жінкам не рекомендовано годувати дітей груддю для виключення передачі ВІЛ дитині.

4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами.

Спеціальні дослідження з оцінки можливого впливу Ефавірензу на здатність керувати автомобілем та іншими складними механізмами не проводилися. Ефавіренз може спричиняти запаморочення, зниження концентрації й/або сонливість. Пацієнтів потрібно проінструктувати про те, що у разі появи подібних симптомів, вони повинні уникати потенційно небезпечних видів діяльності, таких як керування автотранспортом і робота зі складними механізмами.

4.8. Побічні реакції.

Побічні реакції, що спостерігалися у ході клінічних досліджень та окремих компонентів цього препарату при КАРТ, вказані у таблиці (за класами систем органів, частотою та компонентами препарату, до яких виникали побічні реакції). У кожній групі частоти побічні реакції вказані у порядку зниження серйозності. Частота визначена як: дуже часто (≥1/10), часто (від ≥1/100 до <1/10), нечасто (від ≥1/1000 до <1/100) або рідко (від ≥1/10000 до < 1/1000).

З боку метаболізму та харчування
Дуже часто: гіпофосфатемія
Часто: гіпертригліцеридемія, збільшення рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, гіперглікемія
Нечасто: лактат ацидоз

Рідко: гіпокалемія
Частота не відома: ліподістрофія
З боку системи крові та лімфатичної системи
Часто: нейтропенія
Нечасто: анемія
З боку судинної системи
Нечасто: припливи
З боку імунної системи
Нечасто: алергічна реакція, гіперчутливість
З боку нервової системи
Дуже часто: головний біль, запаморочення
Часто: патологічне мислення, порушення сну, порушення уваги, сонливість, порушення церебральної координації та рівноваги
Нечасто: ажитація, амнезія, атаксія, патологічна координації, запаморочення, судоми, сплутаність свідомості, тремор
З боку психіки
Часто: тривожність, депресія
Нечасто: афектна лабільність, агресія, ейфоричний настрій, галюцинації, манія, параноя, суїцидальне мислення, спроба суїциду
Рідко: невроз*, марення*, завершений суїцид[3*]
З боку гепатобіліарної системи
Часто: збільшення рівня АСТ та/або АЛТ у сироватці крові, гіпербілірубінемія
Нечасто: гострий гепатит
Рідко: печінкова недостатність*, печінковий стеатоз
З боку шкіри та підшкірної клітковини
Дуже часто: висипання
Часто: свербіж, кропив'янка, зміна забарвлення шкіри (посилення пігментації)
Нечасто: мультиформна еритема, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона
Рідко: фотоалергічний дерматит
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини
Дуже часто: збільшення рівня креатинкінази
Нечасто: рабдоміоліз, м'язова слабкість, міалгія
Рідко: остеомаляція (проявляється як біль у кістках і нечасто призводить до переломів)*, міопатія (див. розділ 4.4)
З боку репродуктивної системи та молочних залоз
Нечасто: гінекомастія, зниження лібідо
З боку органів зору
Нечасто: нечіткість зору
З боку органів слуху та лабіринту
Нечасто: звін у вухах, вертимо
З боку дихальної системи
Дуже рідко: задишка
З боку шлунково-кишкового тракту

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Дуже часто: діарея, блювання, нудота
Часто: сухість у роті, аномальний апетит, підвищення рівня амілази (у тому числі панкреатичної амілази), підвищення рівня ліпази сироватки крові, блювання, абдомінальний біль, здуття живота, метеоризм, анорексія
Нечасто: панкреатит
З боку ниркової та сечовидільної системи
Нечасто: збільшення рівня креатиніну, протеїнурія
Рідко: ниркова недостатність (гостра та хронічна), гострий тубулярний некроз, проксимальна ниркова тубулопатія (включаючи синдром Фанконі), нефрит (включаючи гострий інтерстиціальний нефрит)*, нецукровий нирковий діабет
Порушення загального стану та пов'язані зі способом застосування препарату
Часто: втома, астенія
Частота не відома: синдром відновлення імунітету (див. розділ 4.4), припливи
*Ці побічні реакціяї ідентифіковані у ході постмаркетингового спостереження при застосуванні ефавіренцу, емтрицитабіну або тенофовір дизопроксил фумарату. Частота встановлена методом статистичного підрахування, виходячи із загальної кількості пацієнтів, які отримували ефавіренз, або емтрицитабін, або тенофовіру дизопроксил фумарат у клінічних дослідженнях та по розширеній програмі.
Окремі побічні реакції.
Ниркова тубулопатія
Наступні побічні реакції, перелічені вище, можуть виникнути внаслідок проксимальної ниркової тубулопатії, внаслідок дії тенофовіру дезопроксилу фумарату: рабдоміоліз, остеомаляція (що виявляється як біль у кістках і рідко призводить до переломів), гіпокаліємія, м'язова слабкість, міопатія та гіпофосфатемія. Ці побічні реакції не можна вважати причинно пов'язаними із застосуванням лікарського засоба при відсутності проксимальної ниркової тубулопатії в анамнезі.
Симптоми з боку нервової системи. Симптоми з боку нервової системи спостерігаються часто при застосуванні ефавіренцу (компонент препарату). У контрольованих клінічних дослідженнях ефавіренцу симптоми з боку нервової системи (помірного та тяжкого ступеня тяжкості) виникали у 19 % пацієнтів (тяжкого ступеня тяжкості – у 2 %), а 2 % пацієнтів припинили лікування через розвиток таких симптомів. Симптоми виникали, як правило, протягом перших 1-2 днів лікування ефавіренцом і зникали після перших 2-4 тижнів лікування. Реакції можуть виникати частіше при прийомі препарату одночасно з їжею, можливо, внаслідок зростання рівнів ефавіренцу у плазмі крові (див. розділ 5.2). Прийом препарату перед сном покращує переносимість таких симптомів (див розділ 4.2).
Вплив на кістки у підлітків.
Ефект впливу тенофовіру на кісткову масу у підлітків, є специфічною теоретичною проблемою безпеки. Оцінка побічних реакцій грунтується на одному рандомізованому дослідженні (дослідження №321) у 87 ВІЛ-інфікованих підлітків (віком від 12 до 18 років), які отримували тенофовір (N = 45) або плацебо (N = 42) у комбінації з іншими антиретровірусними препаратами протягом 48 тижнів. Ефекти впливу на кістки, що спостерігались у підлітків 12 років і старше, були такими як у дорослих (див. розділ 4.4).

4.9. Передозування.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

У випадку передозування слід спостерігати стан пацієнта стосовно ознак токсичності та при необхідності провести стандартне підтримуюче лікування (див. розділи 4.8 та 5.3).
У пацієнтів, які ненавмисно застосовували ефавіренз у дозі 600 мг 2 рази на добу, посилювались симптоми з боку нервової системи. У одного пацієнта спостерігалося мимовільне скорочення м'язів. Може бути доцільним призначення активованого вугілля для виведення неабсорбованого ефавірензу. Специфічного антидоту ефавірензу немає. Оскільки ефавіренз активно зв'язується з білками крові, малоймовірно що при діалізі значна кількість препарату буде виведена з крові.
При проведенні гемодіалізу з організму може бути виведено третина емтрицитабіну та невелика кількість тенофовіру. Невідомо про можливість виведення емтрицитабіну або тенофовіру при проведенні перитонеального діалізу.

5. Фармакологічні властивості:

5.1. Фармакодинамічні властивості.

Фармакотерапевтична група.

Противірусні засоби для лікування ВІЛ-інфекції, комбінації. Код АТХ J05A R06.

Механізм дії та фармакодинамічні властивості.

Ефавіренц – це ненуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази (ННІЗТ) ВІЛ-1. Ефавіренц неконкурентним шляхом інгібує зворотну транскриптазу вірусу ВІЛ-1 і не інгібує значною мірою зворотну транскриптазу ВІЛ-2 або полімерази клітинної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) – α, β, γ та δ.

Емтрицитабін є нуклеозидним аналогом цитидину. Тенофовіру дизопроксил фумарат перетворюється *in vivo* у тенофовір, аналог нуклеозидного фосфату (нуклеотиду) аденозину монофосфату.

Емтрицитабін і тенофовір фосфорилюються клітинними ферментами з утворенням емтрицитабіну трифосфату й тенофовіру дифосфату відповідно.

Резистентність.

Мутація K65R *in vitro* була ідентифікована в присутності тенофовіру. Вона може виникнути також при невдачі лікування тенофовіром. Мутація K65R *in vitro* знижує терапевтичний ефект від застосування тенфовіру приблизно в 2 рази. Тенофовіру дизопроксил фумарат не можна призначати пацієнтам, у яких є мутації K65R вірусу ВІЛ-1.

У пацієнтів з ВІЛ-1 з мутаціями, асоційованими з трьома або більше аналогами тимідину (ТАМ), що включають M41L або L210W амінокислотні заміщення у зворотній транскриптазі, спостерігалося зниження чутливості до тенофовіру дизопроксилу фумарату.

Резистентність до емтрицитабіну або тенофовіру спостерігалася *in vitro*, а також у деяких ВІЛ-1 інфікованих пацієнтів у зв'язку з заміщеннями M184V, M184I у зворотній транскриптазі при застосуванні емтрицитабіну або з заміщенням K65R у зворотній транскриптазі при застосуванні тенофовіру. Інших шляхів розвитку резистентності до емтрицитабіну або тенофовіру не виявлено. Емтрицитабін-резистентні віруси з мутаціями M184V/I мали перехресну резистентність до ламівудину, але зберігали чутливість до диданозину, ставудину, тенофовіру і зидовудину.

Велика частка пацієнтів, у яких виникла резистентність до ефавірензу, мала такі основні мутації – K103N, G190S/A/E та Y188L. Присутність хочаб однієї з цих мутацій достатня, щоб резистентність. Профілі перехресної резистентності для ефавіренцу, нефірапіну і делавідрину in vitro показали, що заміщення K103N призводить до втрати чутливості до всіх трьох ННІЗТ. З

накопиченням кількості мутацій до ННІЗТ сприйнятливість до етравірину також буде скомпрометоване.

Через тривалий період напіввиведення ефавірензу, після припинення ефективної терапії ефавірензом, може тривати період функціональної монотерапії викликаний присутністю в організмі пацієнта ефавірензу. Це може спричинити значну резистентність і декомпрометувати ефективність майбутнього лікування ефавірензом, невірапіном або делавірдіном (див. розділ 4.4).

Клінічні результати

Коли тенофовір та емтріцітабін були об'єднані з ефавірензом у пацієнтів з ВІЛ-1, які раніше не отримували лікування, частка пацієнтів які досягли рівня РНК <50 копій/мл становила 80 та 64% на 48 та 144 тижні, відповідно. В іншому дослідженні тенофовір та емтріцітабін були об'єднані з лопінавіром / ритонавіром, призначеними один або два рази на добу, і результат відповідного рівня РНК <50 копій/мл становив – 70% та 64%, відповідно. У підлітків не проводились специфічні дослідження з комбінацією тенвофовіру, емтріцітабіну та ефавірензу.

5.2. Фармакокінетика.

Ефавіренз

Всмоктування та біодоступність

Біодоступність ефавірензу становить від 40% до 45% у випадку коли прийом препарату робиться натще серце. Прийом разом із їжею значно збільшує всмоктування ефавірензу. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 3 - 5 годин і не змінюється у випадку провторних прийомів, стабільна концентрація у плазмі крові утворюється через 6 - 7 днів.

Після прийому одноразової дози прийому комбінованого лікарського засобу середні значення (± SD) для ефавірензу були C_{max} 2,19 (± 0,75) мкг/мл, AUC_{0-72h} 54,2 (± 16,6) мкг*г/мл, середнє t_{max} становило 4,68 (± 3,37) години.

Розподіл. Ефавіренц активно зв'язується (> 99 %) з білками плазми крові, переважно альбумінами. У ВІЛ-1інфікованих пацієнтів, які отримували ефавіренз від 200 до 600 мг один раз на день протягом щонайменше одного місяця, середня концентрація в цереброспинальній рідині досягла 0,69% у порівнянні з концентрацією в плазмі крові. Ця пропорція приблизно в 3 рази перевищує не пов'язану з білками (вільну) фракцію ефавірензу в плазмі.

Метаболізм

Ефавіренз переважно метаболізується системою цитохрому Р450 до гідроксилізованих метаболітів. Ці метаболіти практично неактивні проти ВІЛ-1. Дослідження *in vitro*, дозволяють припустити, що CYP3A4 та CYP2B6 є основними ізоферментами, відповідальними за метаболізм ефавірензу. Відомо що ефавіренз індукує ферменти цитохрому Р450, що приводить до індукції власного метаболізму.

Виведення

Ефавіренз має порівняно тривалий термін напіввиведення від 17 до 154 годин після одноразових доз і 40 - 55 годин після декількох доз. У пацієнтів з певними мутантними генотипами CYP2B6 (наприклад, генотипом T/T у G516T) період напіввиведення може бути істотно подовжений, а експозиція препарату вища. Ці генотипи особливо поширені серед африканців та афроамериканців. У пацієнтів з порушеннями функції печінки спостерігається зниження клінічного ефекту та підвищеної концентрації препарату. Приблизно 14 - 34% радіоактивно міченої дози ефавірензу виділяється в сечі, і менше 1% дози виводиться з сечею як незмінений ефавіренз.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Емтрицитабін

Всмоктування

Абсолютна біодоступність емтріцітабіну становить 75-93%. Їжа не впливає на системний розподіл. Після застосування одноразової дози комбінованого лікарського засобу середні значення (± SD) для емпірицітабіну були C_{max} 2413 (± 537) нг/мл, AUC 12832 (± 2044) нг*г/мл. Середнє значення (± SD) t_{max} становило 1,59 (± 0,69) годин.

Розподіл

Зв'язування з білками плазми крові *in vitro* емтріцітабіну становить < 4% і не залежить від дози 0,02-200 мкг/мл. Об'єм розподілу після внутрішньовенного введення емтріцітабіну становив 1,4 ± 0,3 л/кг.

Виведення

Емтрицітабін переважно виводиться нирками від прийнятої дози в сечі виявляється приблизно 86% у фекаліях приблизно 14%. 13% дози емтріцітабіну виділяються із сечі у вигляді трьох метаболітів. Системний кліренс емтріцітабіну в середньому становить 307 мл/хв (4,03 мл/хв/кг). Після перорального прийому, період напіввиведення емтріцітабіну становить приблизно 10 годин.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика

У клінічному дослідженні внутрішньоклітинний період напіввиведення емтрицитабін-трифосфату в мононуклеарних клітинах периферичної крові становив 39 годин. Внутрішньоклітинні трифосфатні сполуки емтрицитабіну збільшуються з дозою лінейно, і досягають стабільного рівня у дозах 200 мг і більше.

Дорослі з нирковою недостатністю

Фармакокінетичні параметри визначали після введення однієї дози 200 мг капсули емтріцітабіну у 30 неінфікованих пацієнтів з різним ступенем ниркової недостатності. Пацієнти були згруповані відповідно до базового кліренсу креатиніну (> 80 мл/хв – нормальна функція нирок, 50-80 мл/хв – легкий ступень порушення функції нирок, 30-49 мл/хв – середній ступень, <3 0 мл/хв. – важкий ступень порушення функції нирок, < 15 мл/хв – функціонально анеффічний, що потребує гемодіалізу). Системний розподіл емтріцітабіну (середнє ± стандартне відхилення) збільшився з 11,8 ± 2,9 мкг*г/мл у пацієнтів з нормальною функцією нирок до 19,9 ± 1,1; з 25,0 ± 5,7 до 34,0 ± 2,1 мкг*г/мл, у пацієнтів з легкими, середніми і важким ступенем, відповідно.

У пацієнтів з функціонально анеффічним ступенем, що потребує гемодіалізу, приблизно 30% дози емтріцітабіну виділялося протягом 3-годинного періоду діалізу, який був зроблений через 1,5 години після прийому емтрицитабінуу (швидкість кровотоку 400 мл/хв та швидкість потоку диализу приблизно 600 мл/хв).

Печінкова недостатність

Фармакокінетика емтріцітабіну не вивчалась у інфікованих пацієнтів з різним ступенем печінкової недостатності. Загалом, фармакокінетика емтрицитабіну у пацієнтів інфікованих ВГВ була схожою з такими, як у здорових та у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Фармакокінетичні дані для людей похилого віку недоступні.

Тенофовіру дизопроксилу фумарат

Тенофовіру дизопроксилу фумарат – це водорозчинна ефірна сполука, яка швидко перетворюється *in vivo* на тенофовір та формальдегід. Тенофовір перетворюється

внутрішньоклітинним шляхом на монофосфат тенофовіру і на активний компонент, дифосфат тенофовіру.

Всмоктування

Після перорального прийому тенофовіру у пацієнтів з ВІЛ він швидко поглинається і перетворюється на тенофовір. Біодоступність тенофовіру у становить приблизно 25%. Прийом тенофовіру з їжею з високим вмістом жиру підвищує його біодоступність, при цьому концентрація його активного метаболіту збільшується приблизно на 40%, C_{max} збільшується приблизно на 14%. Після прийому одноразової дози комбінованого лікарського засобу у здорових добровольців середнє значення (± SD) тенофовіру було C_{max} 314 (± 86) нг/мл, AUC 2531 (± 487) нг*г/мл. Середне значення t_{max} було 1,11 (± 0,41) години.

Розподіл

Після внутрішньовенного введення стабільна концентрація була приблизно 800 мл/кг. Зв'язування з білками *in vitro* плазми або сироватки крові становило менше 0,7 та 7,2%, відповідно, у межах концентрації тенофовіру від 0,01 до 25мкг/мл.

Тенофовір головним чином виводиться нирками, як фільтраційною, так і активною тубулярною транспортною системою, причому приблизно 70-80 % дози виводиться з сечею у незміненому вигляді після внутрішньовенного введення. Нирковий кліренс становить приблизно 160 мл/г/кг 210 мл/хв, що перевищує швидкість клубочкової фільтрації. Це свідчить про важливість активної тубулярної секреції у виведенні тенофовіру. Після перорального прийому період напіввиведення тенофовіру становить приблизно 12-18 годин.

У дослідженнях було встановлено, що основний шлях шлях виведення відбувається за рахунок активної канальцевої секреції, через проксимальні клітини канальців за допомогою органічних аніонних транспортерів людини (hOAT) 1 і 3, та потрапляє у сечу завдяки дії мультирезистентного протеїну 4 (MRP 4). Дослідження *in vitro* визначили, що ні тенофовіру дизопроксилу фумарат, ні його активний метаболіт не є субстратами для ферментів CYP450.

Вік і стать

Хоча дані про фармакокінетику тенофовіру у жінок є обмеженими, але вони дозволяють припустит, що різниці у фармакокінетичних параметрах між жінками і чоловіками не має.

Фармакокінетичні параметри доя підлітків є таким як і у дорослих при прийомі одноразової дози 300 мг.

Фармакокінетичні дослідження у дітей та у людей похилого віку (старших 65 років) не проводилися

Фармакокінетика не вивчалася в різних етнічних групах.

Порушення функції нирок

Фармакокінетичні показники тенофовіру визначали після введення однієї дози тенофовіру дизопроксилу фумарату 300 мг у 40 неінфікованих пацієнтів із різним ступенем порушення функції нирок, визначеними відповідно до базового рівня кліренсу креатиніну (нормальна функція нирок > 80 мл/хв, легкий ступень порушення = 50-79 мл/хв, помірний = 30-49 мл/хв і тяжкий = 10-29 мл хв). У порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок середній кліренсу креатиніну збільшився з 2185 (12%) нг*г/мл у осіб з нормальною функцією до 3064 (30%) нг*год/мл, у пацієнтів з легким, середнім та тяжким ступенем порушення функції нирок з 6 009 (42%) нг*г/мл до 15 985 (45%) нг*/г/мл. Вірогідно що у хворих з порушеннями функції нирок із збільшенням інтервалу між прийомами призводять до підвищення пікової концентрації у

плазми та зниження рівня C_{min} у порівнянні з пацієнтами з нормальною функцією нирок. Клінічні наслідки цього невідомі.

У пацієнтів із нирковою недостатністю кінцевого ступеню, (кліренс креатиніну <10 мл/хв), які потребують гемодіалізу, пікі концентрації тенофовіру суттєво збільшуються протягом 48 годин, досягнувши середнього значення C_{max} 1032 нг/мл, і AUC_{0-48h} 42 857 нг*/г/мл. Рекомендується, щоб інтервал між прийомамі був індивідуально розрахований для пацієнтів з кліренсом креатиніну < 50 мл/хв та пацієнтів, які вже мають ниркову недостатність кінцевого ступеню і потребують діалізу (див. розділ 4.2).

Порушення функції печінки

Одноразову дозу 300 мг приймали неінфіковані пацієнти з різним ступенем порушення функції печінки, визначене згідно з класифікацією Child-Pugh-Turcotte (CPT). Фармакокінетичні параметри тенофовіру не змінювалися суттєво у пацієнтів з різним ступенем порушеннями функції печінки. Для таких пацієнтів немає необхідності в регулюванні дози. Середні значення (% CV) тенофовіру C_{max} та $AUC_{0-\infty}$ були 223 (34,8%) нг/мл та 2,050 (50,8%) нг*/г/мл відповідно у пацієнтів з нормальною функцією печінки у порівнянні з 289 (46,0%) нг/мл та 2,31 (43,5%) нг*/год мл упацієнтів з помірними порушенням функції печінки, та 305 (24,8%) нг/мл та 2740 (44,0%) нг*/г/ мл у осіб з важкими порушеннями функції печінки.

Внутрішньоклітинна фармакокінетика

Тенофовір має внутрішньоклітинний період напіввиведення 10 годин при активації та 50 годин при спорожненних мононуклеари клітинах периферичної крові (МНКП).

5.3. Доклінічні дані щодо безпеки

Ефавіренз

Доклінічні дані не виявили жодної особливої небезпеки для людини, крім тих, що спостерігалися в клінічних дослідженнях на основі традиційних досліджень безпеки, фармакології, токсичності повторних доз та генотоксичності. У дослідженнях стосовно репродуктивної токсикології були виявлені деякі відхилення у 3 з 20 народжених/новонароджених серед обстежених, мавпи циномольги яким давали ефавіренз, у дозах, що призводять до еквівалентної концентрації у плазмі людини. Дослідження канцерогенності показали збільшення частоти виникнення пухлин печінки та легень у мишей самок.

Емтрицитабін

Доклінічні дані не виявили жодної особливої нбезпеки для людей, дані базуються на традиційних дослідженях фармакології, безпеки, токсичності повторної дози та генотоксичності. Емтрицитабін не має канцерогенного потенціалу при тривалому застосуванні в порожнині рота у мишей та щурів.

Тенофовір

Доклінічні дослідження, проведені у щурів, собак та мавп, показали вплив на шлунково-кишковий тракт, нирки, кісткі та зменшення концентрації фосфату в сироватці. Токсичність по відношенню до кісток – остеомаляція спостерігалась у мавп, зниження мінеральної щільності кісток у щурів та собак. Результати досліджень на щурах та мавпах показали, що відбувається зниження вмісту фосфату, з можливим вторинним зменшенням мінеральної щільності кісток. Однак не можна зробити висновок про механізм (и), що лежить в основі цих токсичних явищ.

Дослідження стосовно репродуктивності проводилися на щурах та кроликах. Вплив на лібідо або фертильність, а також на будь-який вплив на протикання вагітності або на плід не спостерігався.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника _____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

Жодних суттевихзмін змін у розвитку м'яких або скелетних тканин плоду зафіксовано не було. Тенофовір знизив індекс життєздатності та вагу цуценят у дослідженнях на перитональну токсичність.

Дослідження з генотоксичності показали, що тенофовір давав негативний вплив у мікроядерному дослідженні кісткового мозку миші *in vivo*, але демонстрував позитивний вплив на індукування форвардних мутацій у дослідженні клітин лімфомы мишей *in vitro* з L5178Y в присутності або відсутності метаболічної активації S9. Тенофовір демонстрував позитивний вплив у дослідженні Еймса (штам ТА 1535) у двох з трьох досліджень, один раз у присутності суміші S9 (6,2-6,8 рази) і один раз без суміші S9. Тенофовір також демонстрував слабкий позитивний вплив позитивним при тесті з синтезу ДНК *in vivo/ in vitro* в первинних гепатоцитах щура.

Тенофовір не має канцерогенного потенціалу при тривалому застосуванні в порожнині рота у щурів. Довготривале дослідження з канцерогенності для порожнині рота у мишей продемонструвало низький рівень захворюваності пухлинами дванадцятипалої кишки, ймовірно, пов'язаного із високою місцевою концентрацією в шлунково-кишковому тракті в дозі 600 мг/кг на добу. Хоча механізм формування пухлини є невизначеним, результати навряд чи будуть мати значення для людей.

6. Фармацевтична інформація:

6.1. Перелік допоміжних речовин: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскамеллоза, гідроксіпропілцеллюлоза, натрію лауріл сульфат, магнію стеарат, лактози моногідрат, вода очищена.

Плівкове покриття: оксид заліза чорний, оксид заліза червоний, поліетилен гліколь, спирт полівініловий (частково гідролізований), тальк, титану діоксид.

6.2. Основні випадки несумісності.

Відсутні.

6.3. Термін придатності.

Флакон по 30 таблеток – 36 місяців.

Флакон по 100 таблеток – 24 місяці.

6.4. Особливі запобіжні заходи при зберіганні.

Зберігати при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці.

6.5. Тип та вміст первинної упаковки.

Пластиковий флакон №30 або №100.

6.6. Спеціальні заходи безпеки при поводженні з невикористаним лікарським засобом або відходами лікарського засобу (у разі необхідності).

Відсутні.

7. Виробник: F4 та F12, МІДК. Малегаон, Сіннар, Нашик – 422 113, Махараштра, Індія.

Інструкція для застосування лікарського засобу (кінцевого продукту), засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника_____

22.01.2018 *Кочубей М.Є.*

120

До реєстраційного посвідчення
№ UA/16597/01/01

Від 07.03.2012
N 460

Інформація про застосування лікарського засобу (КХЛЗ) для виробничої дільниці розташованої за адресою:

F4 та F12, МІДК. Малегаон, Сіннар, Нашик – 422 113, Махараштра, Індія / F- 4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar, Nashik - 422 113, Maharashtra, India

засвідчена підписом уповноваженої особи, що виступає від імені Заявника

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets

300mg /600mg/200mg

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each film-coated tablet contains:

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

Efavirenz 600 mg

Emtricitabine 200 mg

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Pink coloured, capsule shaped, film-coated tablets, debossed with "M171" on one side and plain on the other side.

The tablets should not be divided.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is a fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz. It is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (from 12 years of age and weighing ≥ 40 kg) with virologic suppression to HIV-1 RNA levels of < 50 copies/ml on their current combination antiretroviral therapy for more than three months. Patients must not have experienced virological failure on any prior antiretroviral therapy.

The choice of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg to treat antiretroviral experienced patients with HIV-1 infection should be based on individual viral resistance testing and/or the treatment history of the patient.

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

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is a fixed dose combination of tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine and efavirenz. It is indicated for the treatment of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection in adults and adolescents (from 12 years of age and weighing ≥ 40 kg) with virologic suppression to HIV-1 RNA levels of < 50 copies/ml on their current combination antiretroviral therapy for more than three months. Patients must not have experienced virological failure on any prior antiretroviral therapy.

Д-р Е. Колчева

22-01-18

The choice of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg to treat antiretroviral experienced patients with HIV-1 infection should be based on individual viral resistance testing and/or the treatment history of the patient.

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.

Adults and adolescents

The recommended dose of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is one tablet taken orally once daily.

Method of administration

It is recommended that Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg be swallowed whole with water.

It is recommended that Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is not recommended for use in children below 12 years of age due to a lack of data on safety and efficacy.

Elderly

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is indicated or where dose modification is necessary, separate preparations of efavirenz, emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate are available. Please refer to the Summary of Product Characteristics for these medicinal products.

If Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is co administered with rifampicin, an additional 200 mg/day (800 mg total) of efavirenz may be considered (see section 4.5).

Renal impairment

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate that cannot be achieved with the combination tablet (see sections 4.4 and 5.2).

Hepatic impairment

The pharmacokinetics of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 emtricitabine. 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 Contrindications

Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is contraindicated in patients with clinically significant hypersensitivity to tenofovir, emtricitabine, 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is a fixed-dose combination product, the dose of efavirenz cannot be altered; therefore, voriconazole and Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg must not be co-administered (see section 4.5).

Dr. T. Koryakina
22.01.18

4.4 Special warnings and precautions for use

General:

As a fixed combination, Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg should not be administered concomitantly with other medicinal products containing any of the same active components, efavirenz, emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate. Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg should not be administered concomitantly with other cytidine analogues such as lamivudine. (see section 4.5). Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg should not be administered concomitantly with adefovir dipivoxil.

Transmission of HIV:

Treatment with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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.

Other antiretroviral agents:

No data are available on the safety and efficacy of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg in combination with other antiretroviral agents. Co-administration of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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.

Emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate are also active against HBV. Therefore, discontinuation of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg must be closely monitored with both clinical and laboratory follow-up for at least four months after stopping treatment with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg. 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).

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/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 emtricitabine is increased due to decreased clearance. Decreased doses are recommended for patients with creatinine clearance <50 ml/min.

The use of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg. 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 the 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 pediatric 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 pediatric 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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).

Mit korrekter
22.01.18

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.

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.

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 emtricitabine. 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, emtricitabine 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

22.01.18

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.

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.

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).

Excipients:

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Interaction 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.

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.

М. Е. Кожухов
22.01.18

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, pimozide, bepridil or ergot derivatives, since this may result in altered plasma concentrations of these drugs.

Interactions relevant to emtricitabine:

In vitro, emtricitabine did not inhibit metabolism mediated by any of the following human CYP450 isoforms: 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4, and did not inhibit enzymatic glucuronidation.

There are no clinically significant interactions when emtricitabine is co-administered with indinavir, zidovudine, stavudine or famciclovir. Emtricitabine is primarily excreted via glomerular filtration and active tubular secretion. With the exception of famciclovir and tenofovir disoproxil fumarate, the effect of co-administration of emtricitabine with medicinal products that are excreted by the renal route, or other medicinal products known to affect renal function, has not been evaluated. Coadministration of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg with medicinal products that are eliminated by active tubular secretion may lead to an increase in serum concentrations of either emtricitabine or a co-administered medicinal product due to\ competition for this elimination pathway.

There is no clinical experience or virologic rationale for the co-administration of emtricitabine and cytidine analogues. Consequently, Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg should not be administered in combination with lamivudine for the treatment of HIV infection (see section 4.4).

Interactions relevant to tenofovir

Didanosine:

Co-administration of tenofovir disoproxil fumarate and didanosine is not recommended (see section 4.4 and table of drug interactions 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.

Table of drug interactions for Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate 600mg/200mg/300mg Tablets

22.01.18

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		
Antiretrovirals		
Nucleoside analogues		
Zidovudine Stavudine Abacavir	No interaction expected	
Abacavir / tenofovir		Abacavir and Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg should not be co-administered. as the additive effect of abacavir is expected to be limited or absent.
Lamivudine / emtricitabine		Lamivudine and Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg should not be co-administered, 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

Vl. E. Kolyseva
22.01.18

		a high rate of virological failure. Co-administration of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg and didanosine is not recommended (see section 4.4).
Non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase		
Nevirapine Etravirine		Concomitant use 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 Ctrough ↓ 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg and once-daily fosamprenavir regimen.
Saquinavir HCG/ritonavir (1000/100mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg. Co-administration with saquinavir, with or without ritonavir, is not recommended.
Indinavir (800 mg t.i.d) / efavirenz	Indinavir AUC ↓ 31%	Concomitant use with unboosted Indinavir is not recommended.

М.Б. КСЕНДЕЕВА

22.01.18

	Ctrough↓ 40%	
Indinavir/ritonavir (800/100 mg b.i.d.) / efavirenz	Indinavir AUCss ↓ 25% Ctrough ↓ 50%	Concomitant use 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 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 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_{max} ↔ C_{min} ↑ 51%	Insufficient data are available to make a dosing recommendation for lopinavir/ritonavir when dosed with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg. Co-administration of lopinavir/ritonavir and Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is not recommended.
Atazanavir 400 mg / efavirenz **Atazanavir** (400 mg q.d.)/	Atazanavir AUCss ↓ 74%, C_{min} ↓ 93%	Concomitant use of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine

22.02.18

tenofovir	Atazanavir AUC ↓ 25% C_{max} ↓ 21% C_{min} ↓ 40% Tenofovir AUC ↑ 24% C_{max} ↑ 14% C_{min} ↑ 22%	tablets 300mg /600mg/200mg and unboosted atazanavir is not recommended.
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil fumarate (300 mg q.d./100 mg q.d./300 mg q.d.) **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 ↓ 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. 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).	Co-administration of atazanavir/ritonavir and Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is not recommended.

22.01.18

	* 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.	
Tipranavir/ritonavir / efavirenz	Appropriate data on the interaction between the approved tipranavir regimen and efavirenz are lacking.	The combination of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg and tipranavir/ritonavir should be avoided.
Darunavir/ritonavir (300/100 mg b.i.d) / efavirenz **Darunavir/ritonavir** (300 mg/100 mg b.i.d.) / **tenofovir**	Darunavir AUC at steady state ↓ 13%, C_{min} ↓ 31%. Efavirenz AUC ↑ 21%, C_{min} ↑ 17% Darunavir: No significant effect on darunavir/ritonavir PK parameters. Tenofovir AUC: ↑ 22% C_{min}: ↑ 37%	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 should be used with caution in combination with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg.

Ali. E. Kozyrev
22.01.18

CCR-5 antagonists		
Maraviroc (100 mg b.i.d) / efavirenz 600 mg q.d	Maraviroc AUC ↓ 45% 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** (400 mg b.i.d.) / tenofovir	Raltegravir AUC ↓ 36% AUC ↑ 49% C_{max} ↑ 64%	No dosage adjustment is necessary if Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg and raltegravir are co-administered.
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 (600mg)	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 AUCss: ↓ 77% efavirenz AUCss: ↑ 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.

M.t. Rongdes
22.01.18

Voriconazole (400 mg b.i.d) / efavirenz 300 mg q.d)	Voriconazole AUCss ↓7% efavirenz AUCss ↑ 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg, alternative formulations of efavirenz, tenofovir and emtricitabine 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 AUCss ↓ 38%	Increase rifabutin dose by 50% if co-treating with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg
Antimalarials		
Atovaquone **Chloroquine** **Mefloquine**	No formal interaction studies available. Drug interactions and safety in co-administration with	

Ал. Е. Корубеев
22.01.15
Эксперт

Proguanil **Sulfadoxine** **Pyrimethamine** / efavirenz	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. Co-administration with efavirenz may decrease quinine exposure, and reduce the antimalarial effect.	If possible, an alternative agent to quinine should be used in co-treatment with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg
Lumefantrine Halofantrine / efavirenz	No formal interaction studies available. These agents are metabolised by CYP3A; hence, co-treatment with efavirenz may decrease exposure.	Co-treatment with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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.	
ANTIVIRALS AGAINST HBV		
Adefovir dipivoxil / tenofovir	AUC: ↔	Tenofovir disoproxil

Dr. E. Kozyrev

22.01.18

	C_{max}: ↔	fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg is co-administered with entecavir.
ANTICONVULSANTS		
Carbamazepine (400 mg q.d) / efavirenz	Carbamazepine AUCss: ↓ 27%, C_{min} ↓ 35%; efavirenz AUCss: ↓ 36%, C_{min} ↓ 47%	Co-administration with Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 Phenytoin 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg and vigabatrin can be co-administered without dose adjustment.
CARDIOVASCULAR AGENTS		
Calcium channel blockers		
Diltiazem (240 mg q.d.) / efavirenz	Diltiazem: AUC: ↓ 69%	Monitor the clinical effect of diltiazem and increase dose if

Μ. τ. Κοζυβέα
22.04.18

	Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37%	necessary.
Verapamil, felodipine, nifedipine, nicardipine / efavirenz	Interaction not studied. Calcium channel blocker exposure is likely to be lowered in co-treatment 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%, norelgestromin 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) /	The pharmacokinetics and	Because of the limited

M.f. Kozyrova
22.01.18 MRF

efavirenz	efficacy of DMPA was not altered due to co-treatment with efavirenz	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 post marketing reports of contraceptive failure with etonogestrel in efavirenz exposed patients.	A reliable method of barrier contraception must be used in addition to hormonal contraception.
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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg
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.

O.A. Kozyrev
22.01.18

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 in vivo, it acts as an inhibitor in vitro. The impact of co-administration on midazolam and triazolam pharmacokinetics is unknown. Co-administer with caution.
St. John's Wort *(hypericum perforatu)* / efavirenz	No interaction study available	Concomitant treatment contraindicated. Co-administration 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg. 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg.

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 post marketing data available (www.apregistry.com) including sufficient pregnancies to exclude a twofold increase from baseline, does not demonstrate an increased number of malformations

М. Е. Кокуева

22.02.18

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 or emtricitabine with respect to pregnancy, foetal development, parturition or postnatal development (see section 5.3). In humans, the safety of tenofovir and emtricitabine 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).

Due to the possible teratogenic effects of efavirenz, Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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.

Breastfeeding

In animal studies it has been shown that tenofovir is excreted into milk. It is not known whether tenofovir, emtricitabine or efavirenz are 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, emtricitabine 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.

4.8 Undesirable effects

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

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 (≥1/10), common (≥1/100, <1/10), uncommon (≥1/1000, <1/100), rare (≥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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg, taking also into account their seriousness and the number of reports.

Metabolic and nutrition disorders

М.Т. Кокуева
22.04.18

Very common: hypophosphataemia

Common: increases in fasting triglycerides, total cholesterol, high- and low-density lipoprotein cholesterol, hyperglycaemia

Rare: lactic acidosis

Uncommon hypokalaemia.

Not known: lipodystrophy,

Blood and lymphatic system disorders

Common: neutropenia

Uncommon: anaemia

Vascular disorders

Uncommon: Flushing

Immune system disorders

Uncommon: allergic reaction, hypersensitivity

Nervous system disorders

Very common: headache, dizziness

Common: abnormal dreams, insomnia, disturbance in attention, somnolence, cerebellar coordination and balance disturbances,

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

Psychiatric disorders

Common: anxiety and depression

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

Rare: neurosis*, delusion*, completed suicide*.

Hepatobiliary disorders

Common: elevation of liver enzymes, hyperbilirubinemia

Uncommon: acute hepatitis

Rare:: hepatic failure*, hepatic steatosis.

Skin and subcutaneous tissue disorders

Very common: rash

Common: pruritus, urticaria, skin discolouration (increased pigmentation)

Uncommon: erythema multiforme, angioedema, Stevens-Johnson syndrome

Rare: photoallergic dermatitis.

Musculoskeletal and connective tissue disorders

Very common: elevated creatine kinase

М.Б. Кокурев

12.01.18

Uncommon: rhabdomyolysis, muscular weakness, myalgia

Rare: osteomalacia (manifested as bone pain and infrequently contributing to fractures)*, myopathy (see section 4.4).

Reproductive system and breast disorders

Uncommon: gynecomastia, libido decreased.

Eye disorders

Uncommon: blurred vision.

Ear and labyrinth disorders

Uncommon: vertigo tinnitus.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Very rare: dyspnoea

Gastrointestinal disorders

Very common: diarrhoea, vomiting, nausea

Common: dry mouth, increased appetite, elevated serum lipase, elevated amylase including elevated pancreatic amylase, abdominal pain, dyspepsia, flatulence, anorexia

Uncommon: pancreatitis

Renal and urinary disorders

Uncommon: increased creatinine, proteinuria

Rare: renal failure (acute and chronic), proximal renal tubulopathy including Fanconi syndrome, acute tubular necrosis nephritis (including acute interstitial nephritis)*, nephrogenic diabetes insipidus.

General disorders and administration site disorders

Common: pain, asthenia

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

* These adverse reactions were identified through post-marketing surveillance for either efavirenz, emtricitabine or tenofovir disoproxil fumarate. The frequency category was estimated from a statistical calculation based on the total number of patients treated with any of the components of this fixed dose combination.

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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg in the absence of proximal renal tubulopathy.

Ott. t. Lozyden
22.04.18

Nervous system symptoms

Nervous system symptoms are common with efavirenz, one of the components of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg. 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 disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg 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 (Study 321) 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 an 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 and emtricitabine can be removed by haemodialysis. It is not known whether emtricitabine or tenofovir can be removed by peritoneal dialysis.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antivirals for treatment of HIV infections, combinations, ATC code: J05AR

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

М.-Е. Кочубей
22.01.18

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.

Emtricitabine is an analogue of the nucleoside cytidine. Tenofovir disoproxil fumarate is converted *in vivo* to tenofovir, a nucleoside monophosphate (nucleotide) analogue of adenosine monophosphate. Emtricitabine and tenofovir are phosphorylated by cellular enzymes to form emtricitabine triphosphate and tenofovir diphosphate, respectively. Emtricitabine 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

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.

HIV-1 resistance to emtricitabine develops as the result of the M184V mutation in the RT. This HIV-1 mutation was observed *in vitro* and in HIV-1 infected patients. Emtricitabine-resistant viruses were cross-resistant to lamivudine, but retained sensitivity to other nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (zidovudine, stavudine, tenofovir, abacavir, didanosine and zalcitabine), all nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) and all protease inhibitors (PIs).

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)

Clinical results

When tenofovir and emtricitabine were combined with efavirenz in treatment-naïve patients with HIV- 1, the proportion of patients (ITT) with HIV-RNA <50 copies/ml were 80 and 64% at 48 and 144 weeks,

Ш. Е Козлова
22.01.18

respectively. In another study, were tenofovir and emtricitabine were combined with lopinavir/ritonavir given once or twice daily in treatment naive patients, 70% and 64% of patients demonstrated HIV-1 RNA < 50 copies/ml with the once and twice daily regimens of lopinavir/ritonavir, respectively.

No specific studies with the combination tenofovir, emtricitabine 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 Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg in healthy volunteers, mean (±SD) efavirenz C_{max} value was 2.19 (±0.75) µg/ml and the corresponding value for $AUC_{0\text{-}72h}$ was 54.2 (±16.6) µg.h/ml. The median efavirenz t_{max} value was 4.68 (± 3.37) 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.

Emtricitabine:

Absorption

The absolute bioavailability of emtricitabine has been estimated to 75-93%. Administration of emtricitabine with or without food did not affect systemic exposure.

Following single dose administration of Tenofovir disoproxil fumarate/Efavirenz/Emtricitabine tablets 300mg /600mg/200mg in healthy volunteers, the mean (±SD) emtricitabine C_{max} value was 2413 (±537) ng/ml and the corresponding value for AUC was 12832 (±2044) ng.h/ml. The mean (±SD) emtricitabine t_{max} value was 1.59 (±0.69) hours.

Distribution

In vitro binding of emtricitabine to human plasma proteins was < 4% and independent of concentration over the range of 0.02-200 µg/ml. The apparent volume of distribution after intravenous administration of emtricitabine was 1.4±0.3 l/kg.

Elimination

Emtricitabine is primarily excreted by the kidneys with complete recovery of the dose achieved in urine (approximately 86%) and faeces (approximately 14%). Thirteen percent of the emtricitabine dose was recovered in urine as three metabolites. The systemic clearance of emtricitabine averaged 307 ml/min (4.03 ml/min/kg). Following oral administration, the elimination half-life of emtricitabine is approximately 10 hours.

Intracellular pharmacokinetics

In a clinical study, the intracellular half-life of emtricitabine-triphosphate in peripheral blood mononuclear cells was 39 hours. Intracellular triphosphate levels increased with dose, but reached a plateau at doses of 200 mg or greater.

Adults with renal insufficiency

Pharmacokinetic parameters were determined following administration of a single dose of 200 mg emtricitabine hard capsules to 30 non-HIV infected subjects with varying degrees of renal insufficiency. Subjects were grouped according to baseline creatinine clearance (> 80 ml/min as normal function; 50-80 ml/min as mild impairment; 30-49 ml/min as moderate impairment; < 30 ml/min as severe impairment; < 15 ml/min as functionally anephric requiring haemodialysis). The systemic emtricitabine exposure (mean ± standard deviation) increased from 11.8±2.9 µg·h/ml in subjects with normal renal function to 19.9±1.1, 25.0±5.7 and 34.0±2.1 µg·h/ml, in patients with mild, moderate and severe renal impairment, respectively.

In patients with ESRD on haemodialysis, approximately 30% of the emtricitabine dose was recovered in dialysate over a 3 hour dialysis period which had been started within 1.5 hours of emtricitabine dosing (blood flow rate of 400 ml/min and dialysate flow rate of approximately 600 ml/min).

Hepatic insufficiency

22.01.18

The pharmacokinetics of emtricitabine have not been studied in non-HBV infected subjects with varying degrees of hepatic insufficiency. In general, emtricitabine pharmacokinetics in HBV infected subjects were similar to those in healthy subjects and in HIV infected subjects.

Pharmacokinetic data are not available in the elderly.

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 Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil fumarate 600mg/200mg/300 mg Tablets in healthy volunteers, the mean (±SD) tenofovir C_{max} value was 314 (±86) ng/ml and the corresponding value for AUC was 2531 (±487) ng.h/ml. The mean (±SD) tenofovir t_{max} value was 1.11 (± 0.41) 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 µg/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.

Dr. K. Kondeva

22.01.18

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 $AUC_{0-\infty}$ 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

M. f konyves
29.02.18

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

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 foetuses/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.

Emtricitabine

Non-clinical data on emtricitabine reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity. Emtricitabine did not show any carcinogenic potential in long-term oral carcinogenicity studies in mice and rats.

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 peri-post 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

М. Г. Корунец
22.01.18

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: Croscarmellose sodium, Hydroxypropyl cellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Microcrystalline cellulose and Sodium lauryl sulfate.

Film coat: Iron oxide black, Iron oxide red, Polyethylene glycol, Polyvinyl alcohol (partially hydrolysed), Talc and Titanium dioxide.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

36 months in 30's bottles.

24 months in 100's bottles

6.4 Special precautions for storage

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

6.5 Nature and contents of container

30's HDPE bottle pack

100's HDPE bottle

Note: Not all packs are marketed

6.6 Instructions for use and handling and disposal

No special requirements.

7. Mfg by

Mylan Laboratories Limited, India.

F- 4 & F-12, MIDC, Malegaon, Sinnar, Nashik - 422 113, Maharashtra, India

Approved M.L.
Dec. 18