

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 9.98 mg lactose (bħala monohydrate).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn isfar forma ta' kapsula bil-kelma "Teva" mnaqqxa fuq naħa waħda u "7541" fuq in-naħa l-oħra

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Efavirenz huwa indikat għall-kura kombinata antiretrovirali tal-adulti, l-adoloxxenti u t-tfal ta' tliet snin jew ikbar li huma nfettati bil-virus tal-immunodeficijenza umana-1 (HIV-1).

Efavirenz ma ġiex studjat b'mod adegwat f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV, u speċifikament pazjenti b'għadd CD4 < 50 ċellula/mm³, jew wara li jkunu fallew kuri li jkun fihom l-impeditur ta' protease (PI). Ghalkemm il-reżistenza msallba ta' efavirenz ma' PIs ma ġietx dokumentata, fil-preżent m'hemm b'żżejjed tagħrif dwar l-effikaċja tal-użu tal-kura kombinata bbażata fuq PI wara li jkunu fallew il-kuri li fihom efavirenz.

Għal taqsira tal-informazzjoni klinika u farmakodinamika, ara sezzjoni 5.1.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib b'esperjenza fl-immaniġġjar tal-infezzjoni tal-HIV.

Pożoloġija

Efavirenz irid jingħata flimkien ma' mediċini oħra antiretrovirali (ara sezzjoni 4.5).

Biex titjeb it-tollerabilità tas-sistema nervuża għar-reazzjonijiet avversi, huwa rakkomandat li ddoži jittiehdu qabel l-irqad. (ara sezzjoni 4.8).

Adulti u adoloxxenti 'l fuq minn 40 kg

Id-doża rakkomandata ta' efavirenz flimkien ma' nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) flimkien ma' PIs jew mingħajrhom (ara sezzjoni 4.5) hija ta' 600 mg kuljum, darba kuljum.

Il-pilloli miksija efavirenz mhumiex tajbin għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg. Dawn il-pazjenti jistgħu jiehdu efavirenz kapsuli ibsin.

Agġustament fid-doża

Jekk efavirenz jinghata flimkien ma' voriconazole, id-doża ta' manteniment ta' voriconazole għandha tiżidied għal 400 mg kull 12-il siegħa u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas b'50 %, i.e., għal 300 mg darba kuljum. Meta l-kura b'voriconazole titwaqqaf, id-doża ta' efavirenz għandha tmur lura għal dik li kienet fil-bidu (ara sezzjoni 4.5).

Jekk efavirenz jinghata flimkien ma' rifampicin lill-pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, zieda fid-doża ta' efavirenz għal 800 mg/kuljum tista' tiġi kkunsidrata (ara sezzjoni 4.5).

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' efavirenz għadha ma' ġietx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi; madankollu, anqas minn 1 % tad-doża ta' efavirenz titneħħa mhux mibdula fl-awrina, għalhekk l-impatt ta' indeboliment tal-kliewi fuq l-eliminazzjoni ta' efavirenz għandu jkun mill-inqas (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

Pazjenti b'mard ħafif tal-fwied jistgħu jiġu kkurati bid-doża ta' efavirenz li tkun rakkomanadata lilhom is-soltu. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'attenzjoni għal reazzjonijiet avversi marbuta mad-doża, speċjalment sintomi tas-sistema nervuża (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Metodu ta' kif għandu jinghata

Huwa rakkomandat li efavirenz jittiehed fuq stonku vojta. Il-koncentrazzjonijiet oghla ta' efavirenz li ġew osservati wara l-ġhoti mal-ikel jistgħu jwasslu għal zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

Pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied (Child Pugh Klassi C) (ara sezzjoni 5.2).

L-ġhoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew ergot alkaloids (nghiđu aħna, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine) billi l-kompetizzjoni għal CYP3A4 minn efavirenz jista' jwassal biex jimpedixxi lmetabolizmu u johlq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddida għall-ħajja. [nghiđu aħna, aritmiji kardijaci, rqađ fit-tul jew dipressjoni respiratorja] (ara sezzjoni 4.5).

M'għandhomx jintużaw preparazzjonijiet ta' ħxejjex li fihom il-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*) minħabba li joktor ir-riskju ta' koncentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma u ta' effetti kliniċi mnaqqsa ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Efavirenz m'għandux jintuża waħdu biex jikkura l-HIV, l-anqas m'għandu jiżdied waħdu f'kura li qed tfalli. Meta efavirenz jiġi amministrat waħdu malajr johlrog virus rezistenti għalih. L-għażla ta' aġent(i) antiretrovirali li jintużaw flimkien ma' efavirenz għandha tqis il-potenzjali ta' rezistenza msallba virali (ara sezzjoni 5.1).

L-ġhoti flimkien ta' efavirenz mal-pillola ta' kombinazzjoni fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil fumarate, mhuwiex rakkomandat, sakemm dan ma jkunx meħtieġ għal aġġustament tad-doża (pereżempju, ma' rifampicin).

L-użu konkomitanti ta' estratti ta' *Ginkgo biloba* mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Meta jiġu preskritti prodotti mediċinali flimkien ma' efavirenz, it-tobba għandhom jirreferu għall-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor korrispondenti.

Filwaqt li soppresjoni virali b'terapija antiretrovirali effikaċi giet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni.

Jekk xi prodott mediċinali antiretrovirali f'kura kombinata jitwaqqaf minhabba suspett ta' intolleranza, għandha titqies bis-serjeta` l-possibilita` li jitwaqqfu flimkien il-prodotti mediċinali kollha antiretrovirali. Il-prodotti mediċinali antiretrovirali għandhom jerggħu jibdedw jittiehdu fl-istess hin ladarba s-sintomi tal-intolleranza jgħaddu. Mhux ta' min isiru terapija mhux kontinwa b'mediċina waħda u l-introduzzjoni mill-ġdid f'sekwenza ta' aġenti antiretrovirali minhabba r-riskju ikbar tassezzjoni ta' virus reżistenti.

Raxx

Ġie rraportat raxx minn hafif sa moderat fi studju kliniċi b'efavirenz, u s-soltu jgħaddi mattkompliġa tat-terapija. Anti-istaminiċi u/jew kortikosteroidi xierqa jistgħu itejbu t-tollerabilita` u jgħinu biex ir-raxx jgħaddi iktar malajr. Ġie rrapurtat raxx qawwi marbut ma' nfalet, tqaxxir umdu tal-ġilda u ulċeri f'inqas minn 1% mill-pazjenti kkurati b'efavirenz. L-inċidenza ta' eritema multiforme jew issindromu ta' Stevens-Johnson kien ta' bejn wiehded u iehor 1%. Efavirenz għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx qawwi marbut ta' nfalet, tqaxxir tal-ġilda, involvement tal-mukożi jew deni. Jekk titwaqqaf it-terapija b'efavirenz, għandha titqies il-possibilita` li tiġi interrotta t-terapija b'aġenti antiretrovirali oħra biex ma jiżviluppax virus reżistenti (ara sezzjoni 4.8). Esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li ma komplewx jieħdu sustanzi antiretrovirali oħra mill-klassi ta' NNRTI hija limitata (ara sezzjoni 4.8). Efavirenz mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni fil-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż. Sindrome ta' Stevens-Johnson) waqt li kienu qed jieħdu NNRTI iehor.

Sintomi psikjatriċi

F'pazjenti kkurati b'efavirenz ġew irrapurtati reazzjonijiet avversi psikjatriċi. Pazjenti li għandhom storja medika minn qabel ta' mard psikjatriku jidhru li għandhom riskju ikbar ta' reazzjonijiet psikjatriċi avversi serji. B'mod partikulari, dipressjoni qawwiya iktar komuni fost dawk li għandhom storja medika ta' dipressjoni. Kien hemm ukoll rapporti wara li prodott beda jinbiegħ ta' dipressjoni qawwiya, mewt b'suwiċidju, delużjonijiet u mgieba li tixbah dik psikotika. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jekk ikollhom sintomi bħal dipressjoni qawwiya, psikożi jew ħsbijiet dwar is-suwiċidju, għandhom jikkuntattjaw mal-ewwel lit-tabib tagħhom biex titqies il-possibilita` li dawn is-sintomi huma marbuta ma' l-użu ta' efavirenz, u jekk iva, biex jiġi determinat jekk ir-riskju li titkompla t-terapija jegħlbux il-benefiċċji (ara sezzjoni 4.8).

Sintomi fis-sistema nervuża

Sintomi li jinkludu, imma mhux limitati għal, sturdament, nuqqas ta' rqaq, nġhas, diffikultà ta' koncentrazzjoni u ħolm mhux normali huma reazzjonijiet avversi irrapportati b'mod frekwenti f'pazjenti li kienu qed jieħdu 600 mg ta' efavirenz kuljum fi studji kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi fis-sistema nervuża s-soltu jibdedw waqt l-ewwel jum jew jumejn tal-kura u ġeneralment jgħaddu wara lewwel ġimgħatejn sa 4 ġimgħat. Il-pazjenti għandhom ikunu nfurmati li jekk isegħu, dawn is-sintomi komuni aktarx li jitjiebu bil-kura u ma jfissrux li hemm iktar ċans li jitfaċċaw is-sintomi psikjatriċi inqas komuni.

Aċċessjonijiet

Gew osservati konvulżjonijiet f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu qed jieħdu efavirenz, ġeneralment meta diġà kien hemm storja medika ta' aċċessjonijiet. Għal pazjenti li qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali antikonvulżivi li jiġu metabolizzati primarjament fil-fwied, bħal phenytoin, carbamazepine u phenobarbital, jista' jkun hemm bżonn li l-livelli tagħhom fil-plażma jkun monitorjat. Fi studju dwar

interazzjoni bejn il-medicini, il-koncentrazzjonijiet ta' carbamazepine fil-plażma tnaqqsu meta carbamazepine ingħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Trid issir attenzjoni ma' kull pazjent li jkollu storja ta' aċċessjonijiet.

Każijiet epatiċi

Ftit mir-rapporti ta' insuffiċjenza epatika ta' wara t-tqegħid fis-suq seħħew f'pazjenti li ma kellhom l-ebda mard tal-fwied jew fatturi ta' riskju oħra li setgħu jiġu identifikati minn qabel (ara sezzjoni 4.8). Monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied għandu jiġi kkunsidrat għal pazjenti li ma jkollhom l-ebda disfunzjoni epatika diġà preżenti jew fatturi ta' riskju oħra.

Effett tal-ikel

L- għoti ta' Efavirenz Teva ma' l-ikel jista' jkabbar l-esponiment għal efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa. Huwa rakkomandat li Efavirenz Teva jittiehed fuq stonku vojta, preferibbilment qabel l-irqad.

Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficijenza immunitarja qawwija meta jibdeu jiehdu terapija kombinata antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew residwi opportunistiċi u tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew sintomi li jihraxu. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tal-CART. Eżempji rilevanti huma retinite tas-sitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u jekk hemm bżonn tibda l-kura. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Parametri tal-piż u metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demmi jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmi, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b' mod klinikament xieraq.

Ostjonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija titqies li għandha għadd ta' fatturi (inklużi użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni qawwija, indiċi oġhla tal-massa tal-ġisem), ġew irrappurtati każijiet ta' ostjonekrozi speċjalment f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV u/jew esponiment fit-tul għat-terapija antiretrovirali kombinata (CART). Lill-pazjenti għandu jintqal li għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu wġieġ jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fiċ-ċaqlieq.

Popolazzjonijiet speċjali

Mard fil-fwied

Efavirenz huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2) u mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat minhabba dejta insuffiċjenti biex wiehed jistabbilixxi jekk huwiex meħtieġ aġġustament fid-doża. Minhabba l-metabolizmu estensiv ta' efavirenz li hu medjat minn cytochrome P450, u minhabba lesperjenza klinika limitata f'pazjenti b'mard kroniku fil-fwied, għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jagħti efavirenz lil pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew għal reazzjonijiet avversi

marbuta mal-medicina, speċjalment għal sintomi tassistema nervuża. Għandhom isiru testijiet fil-laboratorju perjodikament biex jiġi evalwat il-mard tagħhom fil-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Is-sigurta' u l-effikaċja ta' efavirenz ma ġewx stabbiliti f'pazjenti b'mard ieħor sinifikanti fil-fwied. Pazjenti b'epatite kronika B jew C u kkurati b'terapija antiretrovirali kombinata għandhom riskju ikbar ta' reazzjonijiet avversi severi jew potenzjalment fatali tal-fwied. Pazjenti li l-fwied tagħhom ma kienx jaħdem tajjeb minn qabel inkluż b'epatite attiva kronika għandhom frekwenza ikbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata u għandhom jiġi mmonitorjati skond il-prattika normali. Jekk hemm xhieda ta' mard tal-fwied li jehżien jew ta' livelli persistentement għolja ta' serum transaminases għal iktar minn 5 darbiet il-livell ta' fuq tal-medda normali, il-benefiċċju tat-tkomplija tat-terapija b'efavirenz għandu jitkejjel kontra r-riskji potenzjali ta' tossiċita' sinifikanti tal-fwied. F'pazjenti b'hal dawn, għandha titqies l-interruzzjoni jew il-waqfien tal-kura (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti kkurati bi prodotti mediċinali oħra marbuta ma' tossiċita' fil-fwied, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ tal-enzimi tal-fwied. F'każ ta' terapija antiretrovirali li qed tingħata fl-istess hin għall-epatite B u C, jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Indeboliment renali

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' efavirenz ma ġewx studjati f'pazjenti b'Insuffiċjenza fil-kliewi; madankollu, inqas minn 1% tad-doża ta' efavirenz titneħħa fl-urina bla ma tinbidel, għalhekk l-impatt tal-indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' efavirenz huwa minimu (ara sezzjoni 4.2). M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'Insuffiċjenza severa fil-kliewi, u huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ attent dwar is-sigurta' f'din il-popolazzjoni.

Pazjenti anzjani

Pazjenti anzjani ma kienx hemm biżżejjed pazjenti akbar fl-età li ġew evalwati fi studji kliniċi biex jiġi determinat jekk jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

Ġie rrapportat raxx f'26 minn 57 tifel u tifla (46%) li ġew ikkurati b'efavirenz matul perjodu ta' 48 ġimgħa, u kien sever fi tliet pazjenti. Fit-tfal jista' jitqies l-użu ta' anti-istaminiċi xierqa bħala prevenzjoni qabel ma tinbeda l-kura b'efavirenz.

Ġie rrapportat raxx f'26 minn 59 minn 182 tifel u tifla (32%) li ġew ikkurati b'efavirenz, u kien qawwi f'sitt pazjenti. Fit-tfal jista' jitqies l-użu ta' anti-istaminiċi xierqa bħala prevenzjoni qabel ma tinbeda l-kura b'efavirenz.

Lactose

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza ta' galactose, defiċjenza ta' Lapp lactase jew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Efavirenz huwa induttur in vivo ta' CYP3A4, CYP2B6 u UGT1A1. Komposti li huma sustrati ta' dawn l-enzimi jista' jkollhom tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma meta jingħataw flimkien ma' efavirenz. *In vitro* efavirenz huwa wkoll inibitur ta' CYP3A4. Għalhekk, teoretikament, efavirenz jista' inizjalment iżid l-espożizzjoni għas-sottostrati ta' CYP3A4 u hija meħtieġa kawtela għas-sottostrati ta' CYP3A4 b'indiċi terapewtiku dejjaq (ara sezzjoni 4.3). Efavirenz jista' jkun induttur ta' CYP2C19 u CYP2C9; madankollu in vitro ġiet ukoll osservata inibizzjoni u l-effett finali ta' għoti flimkien ma' sustrati ta' dawn l-enzimi mhuxwix ċar (ara sezzjoni 5.2).

L-esponiment għal efavirenz jista' jiżdied meta jingħata ma' prodotti mediċinali (per eżempju, ritonavir) jew ikel (per eżempju, meraq tal-grejpfrut), li jinibixxu l-attività ta' CYP3A4 jew CYP2B6. Komposti jew preparazzjonijiet erbali (pereżempju estratti ta' *Ginkgo biloba* u *St. John's wort*) li

jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma. L-użu konkomitanti ta' St. John's wort huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' *Ginkgo biloba* mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Kontra-indikazzjonijiet tal-użu simultanju

Efavirenz m'għandux jingħata flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew ergot alkaloids (ngħidu aħna, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) billi l-inibizzjoni tal-metaboliżmu tagħhom jista' jwassal għal avvenimenti serji u ta' riskju għall-hajja (ara sezzjoni 4.3).

St. John's wort (*Hypericum perforatum*)

L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz mas-*St. John's wort* jew ma' preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom is-*St. John's wort* huwa kontra-indikat. Il-livelli tal-plasma ta' efavirenz jistgħu jitnaqqsu permezz ta' użu konkomitanti ta' St. John's wort minħabba l-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicini u/jew jittrasportaw il-proteini permezz ta' St. John's wort. Jekk pazjent ikun diġà qed jiehu St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekkja l-livelli virali u jekk possibbli l-livelli ta' efavirenz. Il-livelli ta' efavirenz jistgħu jiżdiedu malli jitwaqqaf St. John's wort u d-doża ta' efavirenz jista' jkollha bżonn ta' aġġustament. L-effetti ta' induzzjoni ta' St. John's wort jistgħu jibqgħu preżenti għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tat-treatment (ara sezzjoni 4.3).

Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn efavirenz u l-inibituri protease, sustanzi antiretrovirali li mhumiex inibituri protease u prodotti mediċinali oħra li mhumiex anti-retrovirali huma elenkati f'Tabella 1 hawn isfel (żieda hija indikata bhala "↑", tnaqqis bhala "↓", ebda bidla bhala "↔", u darba kull 8 jew 12-il siegħa bhala "q8h" jew "q12h"). Jekk ikunu disponibbli, l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jew 95% jiġu murija fil-parentesi. L-istudji saru fuq individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor.

Tabella 1: Interazzjonijiet fl-adulti bejn efavirenz u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-medicina Bidla percentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-għoti fl-istess hin ma' efavirenz
ANTI-INFETTIVI		
Antivirali tal-HIV		
Inibituri protease (PI)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg darba kuljum/100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum, kollha mogħtija mal-ikel) Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg darba kuljum/200 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum, kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 sa ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 sa ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 sa ↓ 51) Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 sa ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 sa ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 sa ↑ 49) (CYP3A4 induction). * Meta mqabbla ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis f'atazanavir C _{min} jista' jkollu impatt negattiv fuq l-effikaċja ta' atazanavir. ** abbaži ta' tqabbil storiku	L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat. Jekk l-għoti fl-istess hin ta' atazanavir ma' NNRTI ikun meħtieġ, żieda fid-doża kemm ta' atazanavir kif ukoll ta' ritonavir għal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' efavirenz tista' tiġi kkunsidrata b'monitoraġġ kliniku mill-qrib.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg darbtejn kuljum*/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum) *doži inqas minn daww rakkomandati, sejbiet simili huma mistennija b'doži rakkomandati	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (induzzjoni ta' CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑21% C _{min} : ↑17% C _{max} : ↑ 15% (inibizzjoni ta' CYP3A4)	Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C _{min} ta' darunavir subottimali. Jekk efavirenz ser jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandu jintuża l-kors ta' dożaġġ ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum. Din ilkombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela. Ara wkoll ir-ringiela ta' ritonavir taht.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg darbtejn kuljum/ 100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum) Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti. L-interazzjoni ma gietx studjata L-interazzjoni ma gietx studjata	Ebda aġġustament fid-doża għallebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel. M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal xi prodott mediċinali minn dawn. Mhux rakkomandat minhabba li lespozizzjoni għaż-żewġ PIs hija mistennija li tkun ferm inqas.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-espozizzjonijiet għal indinavir ġew osservati meta indinavir 1.000 mg q8h ingħata flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Filwaqt li ma g'għex stabbilit issinifikat kliniku ta' koncentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir, għandu jiġi kkunsidrat id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata meta wiehed jagħżel trattament li jkun fih kemm efavirenz kif ukoll indinavir. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz meta jingħata ma' indinavir jew indinavir/ritonavir.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg darbtejn kuljum/ 100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 għal ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 għal ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 għal ↓ 59) ^b Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti Il-C _{min} geometrika medja għal indinavir (0.33 mg/l) meta ngħata ma' ritonavir u efavirenz kienet oghla mill-C _{min} storika medja (0.15 mg/l) meta indinavir ingħata waħdu f'doża ta' 800 mg q8h. F'pazjenti infettati bl-HIV-1 (n = 6), il-farmakokinetiċi ta' indinavir u efavirenz kienu ġeneralment komparabbli ma' din id-dejta dwar voluntiera mhux infettati.	Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Pilloli rotob jew soluzzjoni orali ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz Pilloli ta'	tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal lopinavir.	Ma' efavirenz, għandha tiġi kkunsidrata žieda ta' 33% fid-doži ta' lopinavir/ritonavir kapsula ratba jew soluzzjoni orali

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Lopinavir/ritonavir/efavirenz (400/100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum) (500/125 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: ↓ 30-40% Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: jixbhu lil lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum minghajr efavirenz	(4 kapsuli/~6.5 ml darbtejn kuljum minflok 3 kapsuli/5 ml darbtejn kuljum). Hija meħtieġa kawtela billi dan l-aġġustament fid-doża jista' ma jkunx suffiċjenti f'xi pazjenti. Id-dożaġġ ta' pilloli ta' lopinavir/ritonavir għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta mogħti flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 għal ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 33) It-taħlita ġeneralment kienet ittollerata sewwa.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	Ritonavir: AUC filgħodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33) AUC filgħaxija: ↔ C _{max} filgħodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38) C _{max} filgħaxija: ↔ C _{min} filgħodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86) ^b C _{min} filgħaxija ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46) ^b (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP) Meta efavirenz inġhata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, it-taħlita ma kinetx ittollerata sewwa (per eżempju, kien hemm sturdament, dardir, parasteżija u żieda flenzimi tal-fwied). M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar ittollerabilità ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).	Meta efavirenz jintuża ma' ritonavir, wieħed għandu jikkunsidra l-possibilità ta' zieda flinċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz, minhabba interazzjoni farmakodinamika possibbli.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn fuq. L-użu ta' efavirenz f'kombinazzjoni ma' saquinavir bħala l-uniku inibitur tal-protease mhuwiex rakkomandat.
<i>Antagonista CCR5</i>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 sa ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 sa ↓ 62) Konċentrazzjonijiet ta' Efavirenz mhux imkejla, ebda effett ma huwa mistenni.	Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għallprodott mediċinali li fih maraviroc.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
<i>Inibitur ta' trasferiment ta' faxxa ta' integrase</i>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża waħda/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża għal raltegravir.
<i>NRTIs u NNRTIs</i>		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji speċifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs oħra appartati minn lamivudine, zidovudine, u tenofovir disoproxil fumarate. Mhumix mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi n-NRTIs huma metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumix probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passagġi tat-tnehhija.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
NNRTIs/Efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs ma rriżultax benefiku f'termini tal-effikaċja u s-sigurtà, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u NNRTI ieħor mhuwix rakkomandat.
Antivirali tal-Epatite Ċ		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 darbiet kuljum/600 mg darba kuljum)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (induzzjoni ta' CYP3A – effett fuq boceprevir) *0-8 sigħat Ebda effett (↔) huwa ugwali għal tnaqqis fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤20% jew żieda fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤25%	Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi tal-plasma ta' boceprevir tnaqqsu meta mogħtija ma' efavirenz. Ir-riżultat kliniku ta' dan it-tnaqqis osservat tal-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi ta' boceprevir ma ġiex ivvalutat direttament.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Telaprevir (fir-rigward ta' 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 sa ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 sa ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 sa ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 sa ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 sa ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 sa ↓ 19)% (induzzjoni tas-CYP3A b'efavirenz)	Jekk efavirenz u telaprevir huma jingħataw flimkien, għandu jintuża telaprevir 1,125 mg kull 8 sigħat.
Simeprevir/Efavirenz (150 mg darba kuljum /600 mg darba kuljum)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 sa ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 sa ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 sa ↓ 92) Efavirenz:	L-ghoti konkomitanti ta' simeprevir ma' efavirenz irriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir minhabba induzzjoni ta' CYP3A

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ebda effett (↔) huwa ugwali għal tnaqqis fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤20% jew żieda fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤25% (induzzjoni tal-enzima ta' CYP3A4)	minn efavirenz, li tista' tirriżulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' simeprevir. L-ghoti flimkien ta' simeprevir ma' efavirenz mhux rakkomandat.
Antibijotiċi		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg doża waħda/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg q 12h/400 mg darba kuljum)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 għal ↑ 19) (induzzjoni ta' CYP3A4) Żviluppa raxx f' 46% tal-voluntiera mhux infettati li rċevew efavirenz u clarithromycin.	Mhux magħruf is-sinifikat kliniku ta' dawn il-bidliet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma. Jistgħu jiġu kkunsidrati alternattivi għall-clarithromycin (eż. azithromycin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Antibijotiċi makrolidi oħrajn (e.ż., erythromycin)/Efavirenz	Ma gietx studjata l-interazzjoni.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
Antimikobatteriċi		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 għal ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1) (induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdid b' 50% meta jingħata ma' efavirenz. Wieħed għandu jikkunsidra li jirdoppja ddoża ta' rifabutin fi trattamenti fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-ġimgħa f' kombinazzjoni ma' efavirenz. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma għiex evalwat adegwament. It-tollerabilità u r-rispons viroloġiku tal-individwu għandhom jiġu kkunsidrati meta wieħed jagħmel l-aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6)	Meta jittiehed ma' rifampicin, f' pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar iż-żieda fid-doża ta' kuljum ta' efavirenz għal 800 mg tista' tipprovdi esponiment simili għal doża ta' 600 mg, meta jittiehed mingħajr rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
		fiddoża ma ġiex evalwat adegwatament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fiddoża (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx b'żonn ta' aġġustament fid-doża għal rifampicin.
Antifungali		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg darba kuljum)	<p>Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 għal ↓ 53) C_{max}: ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C_{min}: ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4)</p> <p>Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C_{max}: ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C_{min}: ↓ 43% (↓ 18 għal ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: Ebda bidla farmakokinetika klinikament sinifikanti.</p>	Billi ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni ta' doża għal itraconazole, għandu jiġi kkunsidrat trattament antifungali alternattiv.
Posaconazole/Efavirenz --/400 mg darba kuljum	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induzzjoni ta' UDP-G)	Użu fl-istess hin ta' posaconazole u efavirenz għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jisboqx ir-riskju.
<p>Voriconazole/Efavirenz (200 mg darbtejn kuljum/400 mg darba kuljum)</p> <p>Voriconazole/Efavirenz (400 mg darbtejn kuljum/ 300 mg darba kuljum)</p>	<p>Voriconazole: AUC: ↓ 77% C_{max}: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C_{max}: ↑ 38%</p> <p>Voriconazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 għal ↑ 13)* C_{max}: ↑ 23% (↓ 1 għal ↑ 53)*</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 għal ↑ 29)** C_{max}: ↔** *meta mqabbel ma' 200 mg darbtejn kuljum waħdu ** meta mqabbel ma' 600 mg darba kuljum waħdu (inibizzjoni kompetittiva talmetaboliżmu kompetittiv)</p>	Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' voriconazole, id-doża ta' manteniment ta' voriconazole għandha tiżdied għal 400 mg darbtejn kuljum u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas b'50%, jiġifieri għal 300 mg darba kuljum. Meta jitwaqqaf it-trattament b'voriconazole, għandha terġa' tiddaħhal id-doża inizjali ta' efavirenz. L-ghoti flimkien ta' dozi standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat.
Fluconazole/Efavirenz (200 mg darba kuljum/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemmx b'żonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Ketoconazole u antifungali imidazole ohra	Ma ġiex studjata l-interazzjoni	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
Sustanzi kontra l-malarja		

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Artemether/lumefantrine/ Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 doži ta' 4 pilloli kull waħda fuq 3 ijiem/600 mg darba kuljum)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Minħabba li koncentrazzjonijiet imnaqqsa ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effiċjenza ta' sustanzi kontra l-malarja, huwa rrakkomandat li tingħata kawtela meta efavirenz u pilloli ta' artemether/lumefantrine jingħataw flimkien.
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (doża waħda ta' 250/100 mg/600 mg darba kuljum)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 sa ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 sa ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 sa ↓ 65) C _{max} : ↔	Fejn possibbli l-ghoti ta' atovaquone/proguanil flimkien ma' efavirenz għandu jiġi evitat.
SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDU		
Aluminium hydroxide-magnesium hydroxide-simethicone antacid/Efavirenz (30 mL doża waħda/400 mg doża waħda) Famotidine/Efavirenz (40 ng doża waħda/400 mg doża waħda)	La l-antaċidi tal-aluminju/idrossidu tal-manjesju u lanqas il-famotidine ma bidlu lassorbiment ta' efavirenz.	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' prodotti mediċinali li jbiddu l-pH gastriku mhuwiex mistenni li jaffettwa l-assorbiment ta' efavirenz.
SUSTANZI KONTRA L-ANSJETA		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 għal ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 għal ↑ 32) Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
ANTIKOAGULANTI		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	Ma gietx studjata l-interazzjoni. Hemm potenzjal li permezz ta' efavirenz il-koncentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol jiżiedu jew jonqsu	Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.
ANTIKONVULSIVI		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 sa ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta')	Ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar doża. Għandu jiġi kkunsidrat antikonvulsiv alternattiv. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodik.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6) L-AUC stabbli, il-C _{max} u l-C _{min} tal-metabolit epossidu attiv ta' carbamazepine baqa' mhux mibdul. L-ghoti flimkien ta' doži akbar ta' efavirenz jew carbamazepine ma' għie x studjat.	
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450	Ma għietx studjata l-interazzjoni. Hemm potenzjal għal tnaqqis jew żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450 meta jingħataw fl-istess hin ma' efavirenz.	Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun substrat ta' isoenzimi CYP450, għandu jsir monitoraġġ perjodik tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Aċidu valproju/Efavirenz (250 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	Ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' efavirenz. Dejta limitata tissuġġerixxi li ma hemm ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi tal-aċidu valproju.	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal efavirenz. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-kontroll ta' puplesija.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Ma għietx studjata l-interazzjoni. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi vigabatin u gabapentin jitneħħew esklussivament mhux mibdula flawrina u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi ta' eliminazzjoni bħal efavirenz.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
ANTIDIPRESSANTI		
Inibituri Selettivi tat-Tehid mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C _{min} : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Iż-żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom ikunu għadati mirrispons kliniku. M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Paroxetine/Efavirenz (20 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Fluoxetine/Efavirenz	Ma għietx studjata l-interazzjoni. Billi fluoxetine għandu profil metaboliku simili għal paroxetine, jiġifieri effett inibitorju qawwi fuq CYP2D6, huwa mistenni nuqqas simili ta' interazzjoni għal fluoxetine.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Inibitur tat-tehid mill-ġdid ta' norepinephrine u ta' dopamine		

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Bupropion/Efavirenz [doża waħda ta' 150 mg (li terfi l-mediċina bil-mod)/600 mg darba kuljum]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 sa ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 sa ↑ 80) (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-dożaġġ ta' bupropion għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz.
ANTISTAMINI		
Cetirizine/Efavirenz (10 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Cetirizine: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 għal ↓ 30) Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	Ma gietx studjata l-interazzjoni. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali talkalċju li jkun substrat tal-enzima CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju fil-plażma.	L-aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju għandhom ikunu ggwidati mirrispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur talkanali tal-kalċju).
PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI		
Inibituri HMG Co-A Reductase		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta'

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	<p>2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C_{max}: ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23)</p> <p>4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C_{max}: ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51)</p> <p>Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C_{max}: ↓ 20% (↓ 2 għal ↓ 26)</p>	<p>atorvastatini (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-atorvastatin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.</p>
Pravastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 għal ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 għal ↓ 73) C_{max}: ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79)</p> <p>Aċidu ta' simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C_{max}: ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58)</p> <p>Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C_{max}: ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 78) (induzzjoni ta' CYP3A4)</p> <p>L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwax il-valuri AUC jew C_{max} ta' efavirenz.</p>	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Hafna minn Rosuvastatin huwa eliminat mhux mibdul permezz tal-eskreta, għalhekk mhijiex mistennija interazzjoni ma' efavirenz.	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża la għal prodott mediċinali wiehed u lanqas għall-iehor.
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Orali: Ethinylestradiol+Norgestimate/Efavirenz (0.035 mg + 0.25 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 8% (↑ 14 għal ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 għal ↓ 67) C_{max}: ↓ 46% (↓ 39 għal ↓ 52) C_{min}: ↓ 82% (↓ 79 għal ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 għal ↓ 87) C_{max}: ↓ 80% (↓ 77 għal ↓ 83)</p>	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni tal-metaboliżmu) Efavirenz: ebda interazzjoni klinika sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn leffetti mhux magħruf.	
Injezzjoni: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċina ta' 3 xhur, ma nstabt ebda differenza sinifikanti filparametri farmakokinetiċi tal-MPA bejn suġġetti li kienu qegħdin jirċievu terapija antiretrovirali li fiha efavirenz u suġġetti li ma kienu qegħdin jirċievu ebda terapija. Instabu riżultati simili minn investigaturi oħrajn, għalkemm il-livelli tal-plażma tal-MPA kienu aktar varjabbli fit-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-livelli ta' progesteron fil-plażma għal suġġetti li kienu qegħdin jirċievu efavirenz u DMPA baqgħu baxxi konsistenti mat-trażzin tal-ovulazzjoni.	Minhabba l-informazzjoni limitata disponibbli, għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Tista' tkun mistennija espożizzjoni mnaqqa ta' etonogestrel (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' falliment fil-kontraċezzjoni b'etonogestrel f'pazjenti esposti għal efavirenz.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Immunosuppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Tista' tkun mistennija interazzjoni mhux studjata. Espożizzjoni mnaqqa tal-immunosuppressant (CYP3A4 induction). Dawn limmunosuppressanti mhumiex mistennija li jkollhom effett fuq lespożizzjoni ta' efavirenz.	Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustamenti fid-doża tal-immunosuppressant. Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib talkoncentrazzjonijiet tal-immunosuppressant għal mill-inqas għimma għimma (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta jkun hemm bidu jew waqfien ta' trattament b'efavirenz.
OPOIDI		
Methadone/Efavirenz (manteniment stabbli, 35-100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 għal ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (induzzjoni ta' CYP3A4) Fi studju fuq utenti infettati bl-HIV li kienu jiehdu d-droga mill-vina, l-għoti flimkien ta' efavirenz u l-methadone rriżulta f'livelli aktar baxxi ta' methadone fil-plażma u sinjali ta' opiate withdrawal. Id-doża tal-methadone giet miżjuda b'medja ta' 20% biex jittaffew is-sintomi tal-	Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali tal-irtirar u d-doża tagħhom tal-methadone tiġi miżjuda kif meħtieġ biex jittaffew is-sintomi tal-irtirar.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	irtirar.	
Buprenorphine/naloxone/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Minkejja t-tnaqqis fl-espozizzjoni ta' buprenorphine, ebda pazjent ma wera sintomi talli ma ħax buprenorphine. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fiddoża ta' buprenorphine meta mogħti flimkien ma' sustanza oħra.

^a intervalli ta' kunfidenza ta' 90% sakemm mhux indikat mod ieħor.

^b intervalli ta' kunfidenza ta' 95%.

Interazzjonijiet oħrajn: efavirenz ma jehilx ma' riċetturi kannabinojdi. Riżultati pożittivi-foloz għal test għal kannabinojdi tal-awrina ġew irrapportati b'xi assaġġi ta' skrinjar f'individwi mhux infettati u f'individwi infettati bl-HIV li kienu qed jirċievu efavirenz. F'każijiet b'hal dawn huwa rakkomandat ittestjar konfermatorju b'metodu aktar speċifiku b'hal kromatografija tal-gass/spettrometrija tal-massa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

Ara hawn taht u sezzjoni 5.3. Efavirenz m'ghandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-pazjenta ma tkunx teħtieġ din il-kura. Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jsirilhom test tat-tqala qabel jibdedw efavirenz.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Għandha dejjem tintuża kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien ma' metodi oħrajn ta' kontraċezzjoni (ngħidu aħna, kontraċettivi orali jew ormonali oħrajn, ara sezzjoni 4.5). Minħabba l-half-life twila ta' efavirenz, huwa rakkomandat l-użu ta' miżuri adegwati ta' kontraċezzjoni għal 12-il ġimġha wara t-twaqqif ta' efavirenz.

Tqala

Kien hemm seba' rapporti retrospettivi ta' sejbiet konsistenti ma' difetti fit-tubu tan-nervituri, inkluż meningomajelosil, kollha f'ommijiet esposti għal korsijiet li kien fihom efavirenz (eskluz kwalunkwe pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz) fl-ewwel trimestru. Ġew irrapportati żewġ każijiet addizzjonali (1 prospettiv u 1 retrospettiv) inkluż avvenimenti konsistenti ma' difetti fit-tubu newrali bil-pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil fumarate. Ma setax jiġi stabbilit jekk dawn il-każijiet kinux ikkawżati bl-użu ta' efavirenz, u d-denominatur mhux magħruf. Minħabba li difetti fit-tubu tan-nervituri jsehħu fl-ewwel 4 ġimġhat tal-iżvilupp tal-fetu (meta t-tubi tan-nervituri jkunu ssigillati), dan ir-riskju potenzjali jkun jgħodd għal nisa esposti għal efavirenz waqt l-ewwel trimestru tat-tqala.

Minn Lulju 2013, ir-Registru tat-Tqala Antiretrovirali (APR) irċieva rapporti prospettivi ta' 904 tqaliet b'espozizzjoni tal-ewwel trimestru għal korsijiet li fihom efavirenz, li rriżultaw f'766 twelid ħaj. Wild wieħed ġie rrapportat li għandu difett fit-tubu newrali, u l-frekwenza u t-tendenza tad-difetti fit-twelid l-oħrajn kienu simili għal dawk li dehru fi tfal esposti għal korsijiet li ma fihomx efavirenz, kif ukoll dawk f'kontrolli li huma negattivi għall-HIV. L-inċidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni generali tvarja minn 0.5-1 każ f'kull 1,000 twelid ħaj.

Malformazzjonijiet dehru f'feti ta' xadini kkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Efavirenz intwera li jiġi eliminat mal-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx taghrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz fi trabi tat-twelid/tfal żgħar. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt kura b'efavirenz. Huwa rakkomandat li nisa nfettati bl-HIV bl-ebda mod m'għandhom iredgħu lit-trabi tagħhom biex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

L-effett ta' efavirenz fuq il-fertilità ta' firien irġiel u nisa ġie smat biss b'dożi li kisbu esponimenti sistemiċi għall-medicina li kienu ekwivalenti għal jew anqas minn dawk miksuba fil-bnedmin mogħtija d-dożi rakkomandati ta' efavirenz. F'dawn l-istudji, efavirenz m'għamilx hsara fit-tgħammir jew fil-fertilità ta' firien irġiel jew nisa (dożi sa 100 mg/kg/bid), u m'affettwax l-isperma jew il-frieh ta' firien irġiel ikkurati (dożi sa 200 mg/bid). Il-kapaċità riproduttiva tal-frieh li twieldu lill-firien nisa li ngħataw efavirenz ma kinitx affettwata.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Efavirenz jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-koncentrazzjoni, u/jew ngħas. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk ikollhom dawn is-sintomi għandhom jevitaw attivita' li tista' tkun perikoluża bħal sewqan u t-thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Il-profil ta' sigurtà fil-qosor

Efavirenz ġie studjat f'iktar minn 9,000 pazjent. Fi grupp ta' 1,008 minn dawn li ngħataw 600 mg ta' efavirenz kuljum flimkien ma' PIs u/jew NRTIs fi studji kliniċi kkontrollati, l-iktar reazzjonijiet avversi ta' severita' moderata jew aghar f'minimu ta' 5 % li kienu rrapurtati kienu raxx (11.6 %), sturdament (8.5 %), dardir (8.0 %), uġigh ta' ras (5.7 %) u għeja (5.5 %). Ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' efavirenz li kienu l-iktar prominenti kienu raxx u sintomi tas-sistema nervuża Sintomi fis-sistema nervuża s-soltu jibdedw ftit wara li tibda l-kura u ġeneralment jgħaddu wara l-ewwel ġimagħtejn sa erba' ġimgħat. Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme; reazzjonijiet avversi psikjatriċi li jinkludu dipressjoni qawwija, mewt minhabba suwiċidju, u mgieba li qisha psikotika; u aċċessjonijiet kienu rrapurtati f'pazjenti kkurati b'efavirenz. L-għoti ta' efavirenz ma' l-ikel jista' jkabar l-esponiment għal efavirenz u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).

Il-profil ta' sigurtà fit-tul ta' kuri li fihom efavirenz ġie evalwat fi prova kkontrollata (006) li fiha pazjenti ngħataw efavirenz + zidovudine + lamivudine (n = 412, tul medju ta' 180 ġimgħa), efavirenz + indinavir (n = 415, tul medju ta' 102 ġimgħa), jew indinavir + zidovudine + lamivudine (n = 401, tul medju ta' 76 ġimgħa). Użu fit-tul ta' efavirenz f'dan l-istudju ma kienx assoċjat ma' thassib ġdid dwar is-sigurtà.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġburin f'tabella

Reazzjonijiet avversi ta' severita' moderata jew akbar b'għallinqas relazzjoni possibbli għar-reġimen tat-trattament (abbazi tal-attribuzzjoni tal-investigatur) irrappurtati fi provi kliniċi ta' efavirenz fiddoża rakkomandata f'terapija ta' kombinazzjoni (n = 1,008) huma elenkati hawn taht. Elenkati wkoll bil-korsiv hemm ir-reazzjonijiet avversi osservati wara t-tqegħid fis-suq marbuta ma' skedi ta' kura b'medicini antiretrovirali li fihom efavirenz. Il-frekwenza hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); jew rari hafna ($< 1/10,000$).

<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sensittività eċċessiva

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	ipertrigliceridemija*
mhux komuni	iperkolesterolimja*
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
komuni	ħolm anormali, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqaq*
mhux komuni	bidla kontinwa fil-burdata, aggressjoni, stat konfużjonali, burdata ewforika, alluċinazzjoni, manija, paranoja, <i>psikożi</i> [‡] , attentat ta' suwiċidju, ideat dwar suwiċidju*
rari	<i>delużjoni</i> [‡] , <i>newrożi</i> [‡] , <i>suwiċidju li jirnexxi</i> ^{‡,*}
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
komuni	<i>disturbi fil-koordinazzjoni taċ-ċervellet u filbilanc</i> [‡] , <i>disturbi fl-attenzjoni</i> (3.6 %), <i>sturdament</i> (8.5 %), <i>uġiġħ ta' ras</i> (5.7 %), <i>nġhas</i> (2.0 %)*
mhux komuni	<i>aġitazzjoni</i> , <i>amneżija</i> , <i>ataksja</i> , <i>ko-ordinament anormali</i> , <i>konvulżjonijiet</i> , <i>ħsieb anormali</i> *, <i>tregħid</i> [‡]
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	
mhux komuni	<i>viżta mċajpra</i>
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
mhux komuni	<i>tinnitus</i> [‡] , <i>vertigo</i>
<i>Disturbi vaskulari</i>	
mhux komuni	<i>fwawar</i> [‡]
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
komuni	<i>uġiġħ fiż-żaqq</i> , <i>dijarea</i> , <i>dardir</i> , <i>rimettar</i>
mhux komuni	<i>pankreatite</i>
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
komuni	<i>żieda fil-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST)</i> *, <i>żieda fil-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT)</i> *, <i>żieda fil-livelli ta' gamma-glutamyltransferase (GGT)</i> *
mhux komuni	<i>epatite akuta</i>
rari	<i>insuffiċjenza tal-fwied</i> ^{‡,*}
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	
komuni ħafna	<i>raxx</i> (11.6 %)*
komuni	<i>ħakk</i>
mhux komuni	<i>eritema multiforme</i> , <i>sindromu ta' Stevens-Johnson</i> *
rari	<i>dermatite fotoallergika</i> [‡]
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
mhux komuni	<i>ginekomastja</i>
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	
komuni	<i>għeja</i>

*†, ‡ Ara sezzjoni c. Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Tagħrif dwar sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq

Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu identifikati permezz ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq; madankollu l-frekwenzi kienu stabbiliti bl-użu ta' dejta minn 16-il prova klinika (n=3,969).

‡ Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma kinux irrappurtati bħala każijiet marbuta mal-medicina fil-pazjenti kkurati b'efavirenz f' 16-il prova klinika. Il-kategorija ta' frekwenza "rari" kienet ddefinita skont il-gwida Linja Gwida dwar is-Sommarju tal-Karateristiċi tal-Prodott (SmPC) (rev. 2, Sett 2009) fuq il-bażi ta' stima talupper bound tal-inervall ta' kunfidenza ta' 95 % għal każijiet 0 meta jitqiesu n-numru ta' individwi kkurati b'efavirenz f' dawn il-provi kliniċi (n=3,969).

Raxx

Fi studji kliniċi, 26 % tal-pazjenti kkurati b'600 mg ta' efavirenz kellhom raxx fil-ġilda meta mqabbla ma' 17 % ta' pazjenti kkurati fil-gruppi ta' kontroll. Ir-raxx fil-ġilda tqies li kien marbut malkura fi 18 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz. Inqas minn 1 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz kellhom raxx

qawwi, u 1.7 % ma komplewx il-kura minhabba r-raxx. L-inċidenza ta' eritema multiforme jew is-sindrome ta' Stevens-Johnson kienet madwar 0.1 %.

Ir-raxxijiet is-soltu jkunu eruzzjonijiet makulopapulari fil-ġilda minn ħfief sa moderati li jseħħu fi żmien l-ewwel ġimagħtejn minn meta tinbeda kura b'efavirenz. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti r-raxx jfieg fi żmien xahar meta t-terapija b'efavirenz titkompla. Efavirenz jista' jinbeda mill-ġdid f'pazjenti li jwaqqfu t-terapija minhabba r-raxx. Huwa rakkomandat l-użu ta' anti-istaminiċi u/jew kortikosteroidi xierqa meta jerga' jinbeda efavirenz.

L-esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li ma komplewx jiehdu sustanzi antiretrovirali oħra mill-klassi ta' NNRTI hija limitata. Ir-rati rappurtati ta' raxx rikorrenti wara bidla minn terapija b'nevirapine għal terapija b'efavirenz, ibbażati primarjament fuq dejta retrospettiva ta' gruppi minn letteratura medika ppubblikata, kienu fuq medda bejn 13 u 18 %, kumparabbli mar-rata osservata f'pazjenti kkurati b'efavirenz fi studji kliniċi. (Ara sezzjoni 4.4.).

Sintomi psikjatriċi

Gew irrappurtati reazzjonijiet psikjatriċi avversi serji f'pazjenti kkurati b'efavirenz. Fi provi kkontrollati l-frekwenza ta' każijiet speċifiċi psikjatriċi serji kienu:

	Skeda b'Efavirenz (n=1,008)	Skeda ta' kontroll (n=635)
- dipressjoni severa	1.6 %	0.6 %
- ideat suwiċidali	0.6 %	0.3 %
- attentati mhux fatali ta' suwiċidju	0.4 %	0 %
- mġieba aggressiva	0.4 %	0.3 %
- reazzjonijiet paranojdi	0.4 %	0.3 %
- reazzjonijiet manijaċi	0.1 %	0 %

Pazjenti bi storja medika ta' mard psikjatriku jidher li għandhom riskju ikbar għal dawn irreazzjonijiet psikjatriċi avversi serji bi frekwenzi ta' kull waħda minn dawn il-każijiet t'hawn fuq f' medda bejn 0.3 % għal reazzjonijiet manijaċi sa 2.0 % kemm għal dipressjoni severa kif ukoll għal ideat suwiċidali. Wara li l-prodott tpoġġa fuq is-suq, kien hemm ukoll rapporti ta' mewt minhabba suwiċidju, delużjonijiet u mġieba li qisha psikotika.

Sintomi tas-sistema nervuża

Fi provi kliniċi kkontrollati, ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti, kienu jinkludu, imma ma kinux limitati għal: sturdament, nuqqas ta' rqaq, ngħas, nuqqas ta' konċentrazzjoni u ħolm mhux normali. Sintomi tas-sistema nervuża li kienu minn moderati sa qawwija nħassu minn 19 % (2.0 % qawwija) tal-pazjenti meta mqabbla ma' 9 % (1 % qawwija) mill-pazjenti li kienu qed jirċievu skedi ta' kura ta' kontroll. Fi studji kliniċi 2 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz ma komplewx il-kura minhabba sintomi bħal dawn.

Is-sintomi tas-sistema nervuża s-soltu jibdeu wara l-ewwel jum jew jumejn tat-terapija u ġeneralment jgħaddu wara l-ewwel ġimagħtejn sa erba' ġimgħat. Fi studju ta' voluntiera mhux infettati, sintomu rapreżentattiv tas-sistema nervuża ha ħin medjan ta' siegħa wara li nġhatat id-doża biex beda jinħass u dam sejjer medjan ta' 3 sigħat. Is-sintomi tas-sistema nervuża jistgħu jseħħu b'mod iktar frekwenti meta efavirenz jittiehed flimkien mal-ikel, x'aktarx minhabba żieda fil-livelli ta' efavirenz fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Meta d-doża tittiehed qabel l-irqad jidher li s-sintomi jsiru iktar tollerabbli u dan jista' jkun rakkomandat waqt l-ewwel ġimgħat tat-terapija u f'pazjenti li jkomplu jhossu dawn issintomi (ara sezzjoni 4.2). It-tnaqqis tad-doża jew it-tqassim tad-doża ta' kuljum matul il-ġurnata ma wrewx li huma ta' benefiċċju.

L-analiżi ta' dejta miġbura fuq perjodu ta' żmien twil uriet li, wara l-24 ġimgħa ta' terapija, linċidenza ta' sintomi ġodda marbuta mas-sistema nervuża fost pazjenti kkurati b'efavirenz kienet ġeneralment tixbah lil dik tal-fergħa ta' kontroll.

Insuffiċjenza tal-fwied

Ftit mir-rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza tal-fwied, li jinkludu każijiet f'pazjenti minghajr l-ebda mard tal-fwied qabel jew fatturi ta' riskju li setgħu jiġu identifikati, kienu kkaratterizzati minn żvilupp f'daqqa waħda, li f'xi każijiet baqa' sejjer u wassal għal trapjanti jew mewt.

Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV li kellhom defiċjenza immunitarja qawwija meta bdew jiehdu t-terapija antiretrovirali kombinata (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal reazzjonijiet asintomatiċi jew residwali opportunistiċi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Ostjonekrozi

Gew irrapportati każijiet ta' ostjonekrozi, b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju li huma ġeneralment rikonossuti, mard avanzat tal-HIV jew esponiment fit-tul ta' terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Anormalitajiet f'testijiet tal-laboratorju

Enzimi tal-fwied: fi 3% ta' 1,008 pazjenti li ngħataw 600 mg ta' efavirenz (5-8% wara kura fit-tul fi studju 006) deħru livelli ta' AST u ALT li għolew għal iktar minn hames darbiet il-livell ta' fuq tal-medda normali (ULN). Ġew osservati elevazzjonijiet simili f'pazjenti kkurati b'GGT għal iktar minn hames darbiet ULN f'4% mill-pazjenti kollha kkurati b'600 mg ta' efavirenz u 1.5 – 2% tal-pazjenti f'kuri ta' kontroll (7% ta' tal-pazjenti kkurati b'efavirenz u 3% ta' pazjenti f'kuri ta' kontroll wara kura fit-tul). Elevazzjonijiet iżolati ta' GGT f'pazjenti li qed jiehdu efavirenz jistgħu jkunu riżultat ta' induzzjoni tal-enzimi. Fi studju fit-tul (006), 1% tal-pazjenti fiż-żewġ partijiet tal-istudju ma komplewx il-kura minhabba mard tal-fwied jew tas-sistema biljari.

Amylase: fis-sottogrupp ta' 1,008 pazjenti fil-prova klinika, ġew osservati żidiet asintomatiċi fil-livelli ta' serum amylase iktar minn 1.5 darbiet il-livell ta' fuq tan-normal f'10% tal-pazjenti kkurati b'efavirenz u f'6% tal-pazjenti f'kuri ta' kontroll. Is-sinifikat kliniku taż-żidiet asintomatiċi fis-serum amylase mhux magħruf.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

L-effetti mhux mixtieqa fit-tfal kienu ġeneralment simili għal dawk tal-pazjenti adulti. Ir-raxx kien iktar irrapportat fit-tfal (59 minn 182 (32%) ikkurati b'efavirenz) u kien ta' grad oghla iktar ta' spiss milli fl-adulti (raxx sever kien irrapportat f'6 minn 182 (3.3%) tifel u tifla). Fit-tfal tista' titqies il-prevenzjoni permezz ta' anti-istaminiċi xierqa qabel ma tibda t-terapija b'efavirenz.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

Enzimi tal-fwied f'pazjenti koinfettati bl-epatite B jew Ċ

Fis-sett ta' dejta miġbura fuq perjodu ta' żmien twil minn studju numru 006, 137 pazjent li kienu fuq skedi ta' kura li kien fihom efavirenz (tul medjan tal-kura ta' 68 ġimgħa) u 84 li kienu kkurati bi skeda ta' kura ta' kontroll (tul medjan ta' 56 ġimgħa) kienu seropożittivi meta ġew ittestjati għall-epatite B (pożittivi għall-antigen tal-wiċċ) u/jew Ċ (pożittivi għall-antikorpi tal-epatite Ċ). Fost pazjenti koinfettati fl-istudju 006, livelli elevati ta' AST għal iktar minn hames darbiet l-ULN żviluppaw fi 13% tal-pazjenti kkurati b'efavirenz, u f'7% tal-kontrolli u livelli elevati ta' ALT għal iktar minn hames darbiet l-ULN żviluppaw f'20 % u 7 % rispettivament. Fost il-pazjenti koinfettati, 3% minn dawk ikkurati b'efavirenz u 2% fil-fergħa ta' kontroll ma komplewx l-istudju minhabba disturbi fil-fwied (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V.

4.9 Doża eċċessiva

Xi pazjenti li bi żball ħadu żewġ doži ta' 600 mg darbtejn kuljum irrapurtaw sintomi eħrex tas-sistema nervuża. Pazjent wieħed kellu kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli.

Il-kura ta' doża eċċessiva ta' efavirenz għandha tikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' sapport, inkluż l-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-qagħda klinika tal-pazjent. L-għoti ta' faħam talkannol attiv jista' jintuża biex jgħin fit-tneħħija ta' efavirenz mhux assorbit. M'hemmx antidot speċifiku għad-doża eċċessiva b'efavirenz. Billi efavirenz huwa marbut ħafna mal-proteina, id-dijalisi mhux mistenni li jneħħi kwantitajiet sinifikanti minnu mid-dem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, Inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase. Kodiċi ATC: J05AG03

Mekkanizmu ta' azzjoni

Efavirenz huwa NNRTI tal-HIV-1. Efavirenz huwa impeditur mhux kompetittiv ta' HIV-1 reverse transcriptase (RT) u ma jimpedix b'mod sinifikanti HIV-2 RT jew polymerases (α , β , γ or δ) tad-DNA ċellulari.

Attività antivirali

Il-konċentrazzjoni ħielsa ta' efavirenz li kien hemm bżonn għall-inibizzjoni ta' bejn id-90 u l-95% ta' iżolati wild type jew iżolati tal-laboratorju reżistenti għal zidovudine u iżolati kliniċi *in vitro* kienet minn 0.46 sa 6.8 nM f'razez ta' ċelluli limfoblastojdi, ċelluli periferali mononukleari tad-dem (PBMCs) u kulturi makrofaġi monoċistiċi.

Reżistenza

Il-qawwa ta' efavirenz fil-kulturi taċ-ċelluli kontra varjanti virali bis-sostituzzjonijiet ta' amino acid fil-pożizzjonijiet 48, 108, 179, 181 or 236 fl-RT jew varjanti bis-sostituzzjonijiet ta' amino acid fi protease kien simili għal dak osservat kontra razez virali wild type. Is-sostituzzjonijiet singoli li wasslu għall-ogħla reżistenza lil efavirenz fil-kulturi taċ-ċelluli jikkorrispondu għall-bidla minnleucine-għal-isoleucine f'pożizzjoni 100 (L100I, reżistenza minn 17 sa 22 darba iktar) u bidla minnlysine-għal-asparagine fil-pożizzjoni 103 (K103N, reżistenza minn 18 sa 33 darba iktar). Kien osservat telfien tas-suxxettibilità għal mitt darba kontra varjanti tal-HIV li kellhom K103N apparti sostituzzjonijiet oħra ta' amino acid f'RT.

K103N kienet l-iktar sostituzzjoni RT osservata fl-iżolati virali minn pazjenti li rkadew b'mod sinifikanti fin-numru ta' virus waqt studji kliniċi b'efavirenz flimkien ta' indinavir jew zidovudine + lamivudinee. Din il-mutazzjoni kienet osservata f'90% mill-pazjenti li kienu qed jingħataw efavirenz b'falliment viroloġiku. Kienu osservati wkoll sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 jew 225, imma fil-frekwenzi iktar baxxi u ħafna drabi biss flimkien ma' K103N. Il-

modell ta' sostituzzjonijiet amino acid fl-RT li kienu assoċjati mar-reżistenza lil efavirenz kien indipendenti minn mediċini antivirali oħra li jintużaw flimkien ma' efavirenz.

Reżistenza msallba

Il-profili ta' reżistenza msallba għal efavirenz, nevirapine u delavirdine fil-koltura taċ-ċelluli urew li s-sostituzzjoni K103N tagħti nuqqas ta' suxxettibilita' lit-tliet NNRTIs li huma. Tnejn minn tliet iżolati kliniċi reżistenti għal delavirdine li ġew eżaminati kienu cross-resistant għal efavirenz u kellhom is-sostituzzjoni K103N. It-tielet iżolat li kellu sostituzzjoni fil-pożizzjoni 236 ta' RT ma kellux reżistenza msallba għal efavirenz.

L-iżolati virali li ttiehdu mill-PBMCs tal-pazjenti li kienu fl-istudji kliniċi ta' efavirenz li kienu juru evidenza ta' falliment fil-kura (tkattir mill-ġdid tan-numru tal-virus) kienu eżaminati għassuxxettibilita' għal NNRTIs. Tlettax-il iżolat li qabel kienu karatterizzati bħala reżistenti għal efavirenz kienu reżistenti wkoll għal nevirapine u delavirdine. Hamsa minn dawn l-iżolati reżistenti għal NNRTIs instabu li kellhom K103N jew sostituzzjoni minn-valine-għal-isoleucine fil-pożizzjoni 108 (V108I) fl-RT. Tlieta mill-iżolati tal-falliment tal-kura b'efavirenz li ġew ittestjati baqgħu sensitivi għal efavirenz fil-kulturi taċ-ċelluli u kienu sensitivi wkoll għal nevirapine u delavirdine.

Il-potenzjal għal reżistenza msallba bejn efavirenz u l-PIs huwa baxx minhabba l-enzimi differenti li qed jiġu mmirati. Il-potenzjal għal reżistenza msallba bejn efavirenz u NRTIs huwa baxx minhabba li hemm siti differenti ta' rbit fuq il-bersall u l-mekkaniżmu tal-azzjoni.

Effikaċja klinika

Efavirenz ma ġiex studjat fi studji kkontrollati f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV, speċifikament b'numru ta' CD4 < 50 ċelluli/mm³, jew f'pazjenti li kienu ħadu PI jew NNRTI. L-esperjenza klinika fi studji kkontrollati b'kombinazzjonijiet inkluż didanosine jew zalcitabine hija limitata.

Żewġ studji kkontrollati (006 u ACTG 364) li damu bejn wieħed u iehor sena b'efavirenz flimkien ma' NRTIs u/jew PIs, urew li n-numru tal-virus naqas taht il-livell tal-kwantifikazzjoni tal-assay u CD4 lymphociti f'pazjenti nfettati bl-HIV li ma kinux ħadu terapija antiretrovirali u li kienu ħadu NRTI. Studju 020 wera l-istess tip ta' attivita' f'pazjenti li kienu ħadu NRTI fuq medda ta' 24 ġimgha. F'dawn l-istudji d-doża ta' efavirenz kienet ta' 600 mg darba kuljum; id-doża ta' indinavir kienet ta' 1,000 mg kull 8 sigħat meta użat ma' efavirenz u 800 mg kull 8 sigħat meta wżat mingħajr efavirenz. Id-doża ta' nelfinavir kienet ta' 750 mg tliet darbiet kuljum. F'kull wieħed minn dawn l-istudji ġew użati d-doži normali ta' NRTIs mogħtija kull 12-il siegħa.

Studju 006, prova randomized bil-mediċina meħuda magħrufa, qabbel efavirenz + zidovudine + lamivudine jew efavirenz + indinavir ma' indinavir + zidovudine + lamivudine f'1,266 pazjent li ma setgħux kienu ħadu efavirenz, lamivudine, NNRTI, jew PI meta daħlu fl-istudju. Il-medja tal-linja bażi CD4 tal-għadd taċ-ċelluli kienet ta' 341 ċelluli/mm³ u l-medja tal-linja bażi tal-livell HIV-RNA kienet ta' 60,250 kopji/ml. Ir-riżultati tal-effikaċja għal studju 006 għal sottogrupp ta' 614-il pazjent li kienu fl-istudju mill-inqas għal 48 ġimgha jinstabu f'Tabella 1. Fl-analiżi tar-rati tar-rispons (lanaliżi li fiha n-nuqqas ta' tkomplija titqies bħala falliment [NC = F]), pazjenti li temmew l-istudju kmieni kienet x'kienet ir-raġuni, jew li kellhom kejl ta' HIV-RNA nieqes li qablu jew warajh sar kejl li kien oghla mil-livell ta' kwantifikazzjoni tal-assay kienu kkonsidrati li kellhom HIV-RNA 'il fuq minn 50 jew 'il fuq minn 400 kopja/ml fil-punti ta' żmien neqsin.

Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju 006

Tul tal-Kura ^d	n	Rati tar-rispons (NC = F ^a)		Bidla medja mil-linja bażi tal-għadd taċ-ċelluli CD4 ċelluli/mm ³ (S.E.M. ^c)
		Plażma HIV-RNA		
		< 400 kopja/ml (95% C.I. ^b)	<50 kopja/ml (95% C.I. ^b)	
		48 ġimgha	48 ġimgha	48 ġimgha
EFV +	202	67%	62%	187
ZDV + 3TC		(60%, 73%)	(55%, 69%)	(11.8)
EFV + IDV	206	54%	48%	177

Tul tal-Kura ^d	n	Rati tar-rispons (NC = F ^a) Plażma HIV-RNA		Bidla medja mil-linja bażi tal- għadd taċċelluli CD4 ċelluli/mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopja/ml (95% C.I. ^b) 48 ġimgħa (47%, 61%)	<50 kopja/ml (95% C.I. ^b) 48 ġimgħa (41%, 55%)	
IDV + ZDV + 3TC	206	45% (38%, 52%)	40% (34%, 47%)	153 (12.3)

^a NC = F, mhux komplut = falliment.

^b C.I., intervall ta' konfidenza.

^c S.E.M., żball standardizzat mill-medja.

^d EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir.

Riżultati fit-tul mal-168 ġimgħa tal-istudju 006 (160 pazjent spiċċaw l-istudju bil-kura b'EFV +IDV, 196 pazjent b'EFV + ZDV + 3TC u 127 pazjent b'IDV + ZDV + 3TC, rispettivament), jissuġġerixxu li r-rispons ma jisfaxxax fix-xejn, fis-sens tal-proporzjoni ta' pazienti b'HIV RNA < 400 kopji/ml, HIV RNA < 50 kopji/ml u fis-sens tal-bidla medja mil-linja bażi CD4 tal-għadd taċċelluli.

Studji dwar l-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020 jinstabu f'Tabelli 3. Studju ACTG 364 kellu 196 pazjent li kienu ġew ikkurati b'NRTIs imma mhux b'PIs jew NNRTIs. Studju 020 kellu 327 pazjent li kienu ġew ikkurati b'NRTIs imma mhux b'PIs jew NNRTIs. It-tobba setghu ibiddlu lkura NRTI tal-pazjenti tagħhom wara li daħlu fl-istudju. Ir-rati ta' rispons kienu l-oġhla f'pazjenti li biddlu l-NRTIs.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020

Numru tal-istudju/ Tipi ta' Kura ^b	n	%	Rati tar-rispons (NC = F ^a) Plażma HIV-RNA		Bidla medja mil-linja bażi tal-għadd taċċelluli CD4	
			(95% C.I. ^c)	(95% C.I. ^c)	Ċelluli/mm ³	(S.E.M. ^d)
Studju ACTG 364 48 ġimgħa			< 500 kopja/ml	< 50 kopja/ml		
EFV + NFV + NRTIs	65	70	(59, 82)	---	---	107 (17.9)
EFV + NRTIs	65	58	(46, 70)	---	---	114 (21.0)
NFV + NRTIs	66	30	(19, 42)	---	---	94 (13.6)
Studju 020 24 ġimgħa			< 400 kopja/ml	< 50 kopja/ml		
EFV + IDV + NRTIs	157	60	(52, 68)	49	(41, 58)	104 (9.1)
IDV + NRTIs	170	51	(43, 59)	38	(30, 45)	77 (9.9)

^a NC = F, mhux komplut = falliment.

^b EFV, efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, inibitur nukleosid reverse transcriptase; NFV, nelfinavir

^c C.I., intervall ta' konfidenza għall-proporzjon ta' pazjent fir-rispons.

^d S.E.M., żball standardizzat mill-medja

---, ma sarx

Popolazzjoni pedjatrika

Studju AI266922 kien studju open-label għall-evalwazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-attività antivirali ta' efavirenz flimkien ma' didanosine u emtricitabine f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma hadu t-terapija antiretrovirali qabel u oħrajn b'esperjenza għal terapija antiretrovirali. Sebgha u tletin pazjent minn 3 xhur sa 6 snin (medjan ta' 0.7 snin) kienu kkurati b'efavirenz. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien 5.88 log₁₀ kopja/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien 1144 ċellula/mm³, u l-medjan tal-perċentwali ta' CD4+ kien

25%. Iż-żmien medjan fuq it-terapija tal-istudju kien ta' 132 ġimgħa; 27% tal-pazjenti waqfu qabel il-Ġimgħa 48. Permezz ta' analiżi ITT, il-proporzjonijiet globali ta' pazjenti b' <400 kopja/mL u <50 kopja/mL tal-RNA tal-HIV fil-Ġimgħa 48 kienu 57% (21/37) u 46% (17/37), rispettivament. Iż-żieda medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' CD4+ fil-ġimgħa 48 kienet ta' 215 ċellula/mm³ u ż-żieda medjana fil-perċentwali ta' CD4+ kienet ta' 6%.

Studju PACTG 1021 kien studju open-label biex jevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-attività antivirali ta' efavirenz flimkien ma' didanosine u emtricitabine f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu t-terapija antiretrovirali qabel. Tlieta u erbghin pazjent minn 3 xhur sa 21 sena (medjan ta' 9.6 snin) ingħataw doża b' efavirenz. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien 4.8 log₁₀ kopja/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien 367 ċellula/mm³, u l-medjan tal-perċentwali ta' CD4+ kien 18%. Iż-żmien medjan fuq it-terapija ta' studju kien ta' 181 ġimgħa; 16% tal-pazjenti waqfu qabel il-Ġimgħa 48. Permezz ta' analiżi ITT, il-proporzjonijiet ġenerali ta' pazjenti b' <400 kopja/mL u <50 kopja/mL tal-RNA tal-HIV fil-Ġimgħa 48 kienu 77% (33/43) u 70% (30/43), rispettivament. Iż-żieda medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' CD4+ wara 48 ġimgħa ta' terapija kienet ta' 238 ċellula/mm³ u ż-żieda medjana fil-perċentwali ta' CD4+ kienet ta' 13%.

Studju PACTG 382 kien studju open-label biex jevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-attività antivirali ta' efavirenz flimkien ma' nelfinavir u NRTI f'pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu t-terapija antiretrovirali qabel u oħrajn b'esperjenza għal NRTI. Mija u żewġ pazjenti minn 3 xhur sa 16-il sena (medjan ta' 5.7 snin) kienu kkurati b' efavirenz. Sebgha u tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu ċevew terapija antiretrovirali qabel. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien 4.57 log₁₀ kopji/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien 755 ċellula/mm³, il-medjan tal-perċentwali ta' CD4+ kien 30%. Iż-żmien medjan fuq terapija tal-istudju kien ta' 118-il ġimgħa; 25% tal-pazjenti waqfu qabel il-Ġimgħa 48. Permezz ta' analiżi ITT, il-proporzjonijiet ġenerali ta' pazjenti b' <400 kopja/mL u <50 kopja/mL tal-RNA tal-HIV fil-Ġimgħa 48 kienu 57% (58/102) u 43% (44/102), rispettivament. Iż-żieda medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' CD4+ fil-Ġimgħa 48 ta' terapija kienet 128 ċelluli/mm³ u ż-żieda medjana fil-perċentwali ta' CD4+ kienet ta' 5%.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

L-oġġla konċentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma ta' 1.6 - 9.1 mikroM intlaħqu 5 sigħat wara dożi orali waħedhom ta' 100 mg sa 1,600 mg mogħti lil voluntiera mhux infettati. Ġew osservati żidiet f' C_{max} u AUC marbuta mad-dożi għal dożi sa 1,600 mg; iż-żidiet kienu inqas minn proporzjonali li kien jindika li kien hemm inqas assorbiment ma' dożi oġġla. Il-ħin sakemm intlaħqu l-oġġla konċentrazzjonijiet fil-plażma (3 – 5 sigħat) ma nbidilx wara dożi multipli u konċentrazzjonijiet fissi fil-plażma ntlahqu f'6 – 7 ijiem.

F'pazjenti nfettati bl-HIV fi stat fiss, C_{max} medju, C_{min} medju, and AUC medju kienu lineari b'dożi ta' kuljum ta' 200 mg, 400 mg u 600 mg. F'35 pazjent li kienu qed jirċievu 600 mg ta' efavirenz darba kuljum, C_{max} fiss kien 12.9 ± 3.7 mikroM (29%) [medja \pm S.D. (% C.V.)], C_{min} fiss kien 5.6 ± 3.2 mikroM (57%), u AUC kien 184 ± 73 mikroM·h (40%).

L-effett tal-ikel

AUC u C_{max} ta' doża waħda ta' 600 mg ta' pilloli miksija b'rita ta' efavirenz f'voluntiera mhux infettati żdiedu bi 28% (90% CI: 22 – 33%) u 79% (90% CI: 58 – 102%), rispettivament, meta ngħataw ikla b'ħafna xaham meta mqabbe ma' meta kienu f'kondizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjoni 4.4).

Distribuzzjoni

Efavirenz jintabat ħafna (bejn wieħed u ieħor 99.5 – 99.75%) mal-proteini tal-plażma umana, speċjalment albumin. F'pazjenti nfettati bl-HIV-1 (n = 9) li rċevew efavirenz 200 sa 600 mg darba

kuljum għall-inqas għal xahar, il-koncentrazzjonijiet tal-fluwidu ċerebrospinali kienu jvarjaw minn 0.26 sa 1.19% (medja 0.69%) tal-koncentrazzjoni korrispondenti tal-plażma. Dan il-proporzjon huwa bejn wieħed u ieħor 3 darbiet oghla mill-frazzjoni mhux marbuta mal-proteina (ħielsa) ta' efavirenz fil-plażma.

Biotrasformazzjoni

Studji fil-bnedmin u studji *in vitro* bil-mikrosomi tal-fwied uman urew li efavirenz l-iktar li jkun metabolizzat bis-sistema cytochrome P450 f' metaboliti idrossilati li wara jgħaddu minn proċess ta' glukuronidazzjoni. Dawn il-metaboliti essenżjalment mhumiex attivi kontra HIV-1. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li CYP3A4 u CYP2B6 huma l-iżozimi li l-iktar huma responsabbli għallmetaboliżmu ta' efavirenz u li hu impedixxa iżozimi P450 2C9, 2C19, and 3A4. Fi studji *in vitro* efavirenz ma impedixxiex CYP2E1 u impedixxa CYP2D6 u CYP1A2 biss f'koncentrazzjonijiet oghla sew minn dawk li setgħu jintlaħqu klinikament.

L-esponiment tal-plażma ta' efavirenz jista' jkun oghla f'pazjenti bil-varjant ġenetiku omozigota G516T tal-isoenzima CYP2B6. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' assoċjazzjoni bħal din mhumiex magħrufa; madankollu, il-potenzjal għal frekwenza u severità akbar tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' efavirenz ma jistax jiġi eskluż.

Efavirenz wera li jinduċi CYP3A4 u CYP2B6, bir-riżultat li induċa l-metaboliżmu tiegħu stess u dan jista' jkun rilevanti b'mod kliniku f'xi pazjenti. F'voluntiera mhux infettati, doži multipli ta' 200 – 400 mg kuljum għal 10 ijiem irriżulta f'akkumululu li kien iktar baxx minn dak imbassar (22 - 42 % iktar baxx) u half-life terminali iqsar meta mqabbel ma' l-ġhoti ta' doża waħda (ara taħt). Efavirenz intwera wkoll li jinduċi UGT1A1. Esponimenti għal raltegravir (sustrat ta' UGT1A1) jitnaqqsu fil-preżenza ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5, tabella 1).

Għalkemm dejta *in vitro* tissuggerixxi li efavirenz jinibixxi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm rapporti kontradittorji kemm ta' zieda kif ukoll ta' tnaqqis fl-esponimenti għal substrati ta' dawn l-enzimi meta ngħataw flimkien ma' efavirenz *in vivo*. L-effett finali tal-ġhoti tagħhom flimkien mhuwiex ċar.

Eliminazzjoni

Efavirenz għandu *half-life* terminali relattivament twila ta' mill-anqas 52 siegħa wara doži waħedhom u minn 40 sa 55 siegħa wara doži multipli. Bejn wieħed u ieħor 14 - 34 % tad-doża radjutikkettata ta' efavirenz instabet fl-urina u inqas minn 1 % tad-doża tneħhiet fl-urina bħala efavirenz mhux mibdul.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju ta' doża singola, il-half-life irduppjat f'pazjent wieħed b'indeboliment qawwi tal-fwied (Child-Pugh Klassi C), li jindika possibbiltà ta' akkumulazzjoni sa grad ferm oghla. Studju b'doži multipli ma wera l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh Klassi A) meta mqabbel ma' kontrolli. Ma kienx hemm dejta biżżejjed biex tistma jekk indeboliment tal-fwied minn qawwi sa moderat (Child-Pugh Klassi B jew C) jaffettwax il-farmakokinetika ta' efavirenz.

Sess, razza, anzjani

Għalkemm it-tagħrif limitat jissuggerixxi li n-nisa kif ukoll pazjenti Azjatiċi u mill-Gżejjer tal-Paċifiku jista' jkunu esposti iktar għal efavirenz, ma jidhru li huma inqas tolleranti għal efavirenz. Ma sarux studji farmakokinetiċi fuq l-anzjani.

Popolazzjoni pedjatrika

F'49 pazjent pedjatriku li kienu qed jirċievu l-ekwivalenti ta' doża ta' 600 mg ta' efavirenz (doża agġustata mill-kalkolu tad-daqs tal-ġisem ibbażat fuq il-piż), C_{max} fl-istat fess kienet ta' 14.1 mikroM, C_{min} fl-istat fess kienet ta' 5.6 mikroM, u l-AUC kienet ta' 216 mikroM·siegħa. Il-farmakokinetika ta' efavirenz f'pazjenti pedjatriċi kienet tixbah lil dik fl-adulti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

F'assays konvenzjonali dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni, efavirenz ma kienx mutageniku jew klastoġeniku.

Efavirenz wassal biex il-firien jirriassorbixxu l-feti tagħhom. Ġew osservati malformazzjonijiet fi 3 minn 20 fetu / mwieled frisk minn xadini *cynomolgus* ikkurati b'efavirenz li ngħataw dozi li rriżultaw f'koncentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma li kienu simili għal dawk li ġew osservati fil-bnedmin. F'fetu wieħed kienu osservati aneċfalija u anoftalmija unilaterali bi tkabbir sekondarju tal-ilsien, f'fetu ieħor kienet osservata mikro-ofthalmija u fit-tielet fetu kienet osservata qasma fis-saqaf tal-halq. Ma ġewx osservati malformazzjonijiet f'feti ta' firien u fniek mogħtija efavirenz.

Ġiet osservata iperplażja biljarja f'xadini *cynomolgus* li kienu mogħtija efavirenz għal \geq sena b'doza li wasslet għal valuri medji ta' AUC bejn wieħed u ieħor darbtejn ikbar minn dawk tal-bnedmin li ngħataw id-doza rakkomandata. L-iperplażja biljarja naqset kif waqfu d-dozi. Fil-firien ġiet osservata fibrosi biljarja. Kienu osservati konvulżjonijiet mhux sostnuti f'xi xadini li kienu qed jingħataw efavirenz għal \geq sena, b'dozi li kienu jwasslu għal valuri ta' AUC fil-plażma bejn 4 u 13-il darba ikbar minn dawk fil-bnedmin li ngħataw id-doza rakkomandata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer urew inċidenza ikbar ta' tumuri fil-fwied u fil-pulmun fi ġrieden nisa, imma mhux fi ġrieden irġiel. Il-mekkanizmu tal-formazzjoni tat-tumur u tar-relevanza potenzjali lill-bnedmin mhumiex magħrufa.

Studji dwar ir-riskju ta' kanċer fi ġrieden irġiel, u f'firien irġiel u nisa huma negattivi. Waqt li l-potenzjal għar-riskju tal-kanċer fil-bnedmin mhux magħruf, dan it-tagħrif jissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku ta' efavirenz jegħleb il-potenzjal ta' riskju ta' kanċer għall-bnedmin.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba

Cellulose, microcrystalline
Hydroxypropylcellulose
Sodium laurilsulfate
Sodium starch glycolate (Tip A)
Poloxamer 407
Magnesium stearate

Ir-rita

Hypromellose 6cP (HPMC 2910)
Lactose monohydrate
Titanium dioxide
Macrogol/PEG 3350
Triacetin 3
Iron oxide isfar

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju f'kartuna li fiha 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

30 x 1 pillola miksija b'rita f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju b'doži uniċi.

90 x 1 pillola miksija b'rita f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju pperforati b'doži uniċi.

Pakkett b'ħafna (mazz) li fih 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita) f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju b'doži uniċi.

Pakkett b'ħafna (kartuna) li fih 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita) f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju b'doži uniċi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/742/001-011

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Jannar 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Settembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Kroazja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar- rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-Immaniġġar tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

**KARTUNA GHALL-PAKKETTI B'FOLJI LI FIHOM <30><30x1><90><90 x 1>
EFAVIRENZ TEVA 600 mg PILLOLA MIKSIIJA B'RITA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita
Efavirenz

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll il-lattosju monoidrat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita
30 x 1 pilloli miksija b'rita
90 x 1 pilloli miksija b'rita
90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/002 (30 – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/003 (90 – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – folja alu/alu)

EU/1/11/742/007 (30 – folja alu/alu)

EU/1/11/742/008 (90 – folja alu/alu)

EU/1/11/742/011 (90 x 1 – folja PVC/PVDC/alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA LI GHANDHA TIDHER FUQ BARRA TAL-MAZZ GHALL-PAKKETTI B'HAFNA TA' 90 (3 PAKKETTI TA' 30 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita
Efavirenz

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-pillola fiha wkoll il-lattosju monoidrat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM

BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/742/004 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja alu/alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA TA' 90 (3 PAKKETTI TA' 30 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA) - BIL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita
Efavirenz

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-pillola fiha wkoll il-lattosju monoidrat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Pakkett b'hafna: 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/742/005 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja alu/alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KOMPONENT TAL-PAKKETT B'HAFNA TA' 90 (3 PAKKETTI TA' 30 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita
Efavirenz

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Il-pillola fiha wkoll il-lattosju monoidrat. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent tal-pakkett b'hafna ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS {XX/SSSS}

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – folja alu/alu)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
EFAVIRENZ TEVA 600 mg PILLOLA MIKSIJA B'RITA: TIKKETTA MAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita
Efavirenz

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Teva

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita Efavirenz

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Efavirenz Teva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Efavirenz Teva
3. Kif għandek tiehu Efavirenz Teva
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Efavirenz Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Efavirenz Teva u għalxiex jintuża

Efavirenz Teva, li fih is-sustanza attiva efavirenz, jagħmel parti minn klassi ta' mediċini antiretrovirali li jissejhu inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNTRIs). Hija **mediċina antiretrovirali li tissielet** infezzjoni bil-virus talimmunodeficijenza umana (HIV-1) billi tnaqqas l-ammont ta' virus fid-demm. Jintuża minn adulti, adolexxenti u tfal minn 3 snin 'il fuq.

It-tabib tiegħek ordnalek Efavirenz Teva għax għandek l-infezzjoni tal-HIV. Meta Efavirenz Teva jittiehed flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra, inaqqas l-ammont ta' virus fid-demm. Dan se jsaħħaħlek is-sistema immunitarja u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Efavirenz Teva

Tihux Efavirenz Teva

- **jekk inti allergiku** għal efavirenz jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6). Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.
- **jekk għandek mard tal-fwied sever**
- **jekk bħalissa qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini:**
 - **astemizole jew terfenadine** (użat biex jikkura sintomi allergiċi)
 - **bepiridil** (użat biex jikkura ħruq fl-istonku)
 - **cisapride** (użat biex jikkura ħruq fl-istonku)
 - **ergot alkaloids** (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jikkuraw l-emikranji u uġiġh ta' ras regolari)
 - **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
 - **pimozide** (użat biex jikkura ċerti kundizzjonijiet mentali)
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju erbali użat biex jikkura dipressjoni u ansjetà)

Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk tiehu dawn il-mediċini ma' Efavirenz Teva jista' jkollok effetti mhux mixtieqa serji u/jew ta' theddida għall-ħajja jew tista' timpedixxi lil Efavirenz Teva milli jaħdem b'mod xieraq.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tiehu Efavirenz Teva

Oqghod attent hafna bi Efavirenz Teva

- **Efavirenz Teva irid jittiehed ma' medicini ohra li jahdmu kontra l-virus tal-HIV.** Jekk Efavirenz Teva jinbeda ghax il-kura prezenti ma waqqfix il-virus milli joktor, trid tibda fl-istess hin medicina ohra li ma kontx qed tiehu qabel.
- **Xorta tista' tghaddi l-HIV** lil haddiehor meta tkun qed tiehu din il-medicina, ghalkemm ir-riskju huwa mnaqqas b'terapija antiretrovirali. Iddiskuti mat-tabib tieghek il-prekawzjonijiet mehtiega sabiex tevita milli tinfetta lil haddiehor. Din il-medicina mhix kura ghall-infezzjoni tal-HIV u tista' tkompli tizviluppa infezzjonijiet jew mard iehor marbuta mal-HIV.
- Waqt li qed tiehu Efavirenz Teva trid tibqa' taht il-kura tat-tabib tieghek.
- **Ghid lit-tabib tieghek:**
 - **jekk ghandek storja ta' mard mentali,** inkluz dipressjoni, jew ta' abbuż minn sustanzi jew alkohol. Ghid lit-tabib tieghek minnufih jekk thossok imdejjaq, jghaddulek hsibijiet ta' suwicidju jew ikollok hsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
 - **jekk ghandek storja ta' konvulzjonijiet (attakki jew accessjonijiet)** jew jekk tkun qed tigi kkurat/a b'terapija antikonvulsanti bhal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tiehu xi medicina minn dawn, it-tabib tieghek jista' jkollu bzonn li jara l-livell ta' medicina antikonvulsanti fid-demm tieghek sabiex jizgura li dan ma jkunx affettwat waqt li tkun qed tiehu Efavirenz Teva. It-tabib tieghek jista' jaghtik antikonvulsant differenti.
 - **jekk ghandek storja medika ta' mard fil-fwied inkluz epatite kronika attiva.** Pazjenti b'epatite B jew C kronika u li huma kkurati b'agenti antiretrovirali ta' kombinazzjoni ghandhom riskju ikbar li jizviluppaw problemi tal-fwied serji jew li saħansitra jistghu jkunu ta' theddid ghall-hajja. It-tabib tieghek jista' jwettaq testijiet tad-demm sabiex jara kemm ikun qieghed jahdem tajjed il-fwied tieghek jew jista' jibdiliek il-medicina m'ohra. Jekk ikollok mard fil-fwied serju, tihux Efavirenz Teva (ara Sezzjoni 2, *Tihux Efavirenz Teva*).
- **Ladarba tibda tiehu Efavirenz Teva oqghod attent/a ghal:**
 - **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-koncentrazzjoni jew holm mhux normali.** Dawn l-effetti sekondarji jistghu jibdew fl-ewwel jum jew jumejn tat-trattament u normalment jisparixxu wara l-ewwel gimaghatejn sa 4 gimghat.
 - **kwalunkwe sinjal ta' raxx tal-gilda.** Jekk tara xi sinjal ta' raxx tal-gilda b'infafet jew deni, waqqaf Efavirenz Teva u ghid lit-tabib tieghek minnufih. Jekk kellek raxx meta kont qed tiehu NNRTI iehor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx bi Efavirenz Teva.
 - **kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun li ftit wara li tibda l-kura kontra l-HIV, isehhu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li gew qabel. Huwa mahsub li dan jigri minhabba li r-rispons immunitarju tal-gisem jitjeb, u ghalhekk il-gisem jibda jikkumbatti l-infezzjonijiet li setghu kienu hemm minghajr sintomi ovvji. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, ghid mal-ewwel littabib tieghek. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistici, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseh meta s-sistema immuni tattakka tessut b'sahhtu tal-gisem) jistghu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu medicini ghall-kura tal-infezzjoni tieghek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistghu jsehhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi ohrajn bhal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-gisem, palpitazzjonijiet, roghda jew attività ecessiva, jekk joghgbok informa lit-tabib tieghek immedjatament biex tfittex il-kura mehtiega.
 - **problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jiehdu terapija antiretrovirali kombinata jistghu jizviluppaw marda fl-ghadam li tissejjaħ astjonekrozi (mewt tat-tessut tal-ghadam minhabba n-nuqqas ta' demm lejn l-ghadam). Xi whud mill-hafna fatturi ta' riskju li jistghu jwasslu ghal din il-marda jinkludu t-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, uzu

ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa u indiċi oghla talmassa tal-ġisem fost oħrajn. Sinjali ta' ostjonekrozi huma għebusija tal-ġogi, għuġihat (speċjalment tal-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn jekk joghġbok informa lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Il-pilloli miksija b'rita Efavirenz Teva mhumiex rakkomandati għal tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 40 kg.

Mediċini oħra u Efavirenz Teva

Ma għandekx tiehu Efavirenz Teva ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati hawn taħt Tihux Efavirenz Teva, fil-bidu ta' Sezzjoni 2. Jinkludu mediċini komuni u rimedju erbali (St. John's wort) li jistgħu jikkawżaw interazzjonijiet serji.

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, haċt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Efavirenz Teva jista' jinteraġġixxi ma' mediċini oħrajn, inkluż preparazzjonijiet erbali bħall-estratti ta' *Ginkgo biloba*. B'konsegwenza ta' hekk, l-ammonti ta' Efavirenz Teva jew mediċini oħrajn fid-demmm tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jwaqqaf lill-mediċini milli jaħdmu kif suppost, jew jista' jiggrava kwalunkwe effett sekondarju. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmm tiegħek. **Huwa importanti li tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tkun qed tiehu xi haġa minn dawn:**

- **Mediċini oħrajn użati għal infezzjoni tal-HIV:**
 - inibituri tal-protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir, saquinavir jew fosamprenavir/saquinavir imsaħħin b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew li jibdel id-doża tal-inibituri tal-protease.
 - maraviroc
 - li fihom efavirenz, emtricitabine, u tenofovir, li fil-preżent huwa magħruf bħala Atripla, ma għandux jittiehed ma' Efavirenz Teva sakemm ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek peress li fih efavirenz, is-sustanza attiva ta' Efavirenz Teva.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** boceprevir, telaprevir, simeprevir
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batterjali,** inkluż tuberkolozi u kumpless ta' avju mijobatterjum: clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdel id-doża tiegħek jew li jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jagħtik b'riċetta doża għolja ta' Efavirenz Teva.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (antifungali):**
 - voriconazole. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' voriconazole fid-demmm tiegħek u voriconazole jista' jżid l-ammont ta' efavirenz fid-demmm tiegħek. Jekk tiehu dawn iż-żewġ mediċini flimkien, id-doża ta' voriconazole għandha tiżdied u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas. Għandek tara dan mat-tabib tiegħek l-ewwel.
 - itraconazole. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole fid-demmm tiegħek.
 - posaconazole. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' posaconazole fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw il-malarja:**
 - artemether/lumefantrine: Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' artemether/lumefantrine fid-demmm tiegħek.
 - atovaquone/proguanil: Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw konvulzjonijiet/attakki (antikonvulzjonijiet):** carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' antikonvulzant fid-demmm

- tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas il-probabbiltà li Efavirenz Teva jaħdem. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkunsidra li jagħtik antikonvulżant differenti.
- **Mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' xaham fid-dem (magħrufin ukoll bhala statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' statini fid-dem tiegħek. It-tabib tiegħek jara l-livelli ta' kolesterol tiegħek u jikkunsidra jibdilx id-doża talistatin tiegħek, jekk ikun hemm bżonn.
 - **Methadone** (medicina użata biex tikkura l-vizzju ta' opjati): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' methadone tiegħek.
 - **Sertraline** (medicina użata biex tikkura d-dipressjoni): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' sertraline tiegħek.
 - **Bupropion** (medicina użata biex tikkura d-dipressjoni jew biex tgħinek tieqaf tpejjep): it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn ibiddel id-doża tiegħek ta' bupropion.
 - **Diltiazem jew mediċini simili (magħrufin bhala imblokkaturi tal-kanal tal-kalcju li huma mediċini li normalment jintużaw għal pressjoni għolja tad-dem jew problemi tal-qalb):** meta tibda tiegħu Efavirenz Teva, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek talimblokkatur tal-kanal tal-kalcju.
 - **Immunosuppressanti bħal ciclosporin, sirolimus, jew tacrolimus** (mediċini użati biex jimpedixxu rifjut ta' trapjant ta' organu): meta tibda jew tieqaf tiegħu Efavirenz Teva, it-tabib tiegħek jimmonitorja l-livelli tal-immunosuppressant fil-plasma tiegħek mill-qrib u jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħu.
 - **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli ta' kontroll tat-twelid, kontraċettivi injettati (per eżempju, Depo-Provera), jew kontraċettivi impjantati (per eżempju, Implanon):** għandek tuża wkoll metodu barriera ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara Tqala, treddiġh u fertilità). Efavirenz Teva jista' jagħmel lill-kontraċettivi ormonali inqas probabbli li jaħdmu. Kien hemm esperjenzi ta' tqala fost nisa li kien qegħdin jiehdu Efavirenz Teva filwaqt li kienu qed jużaw kontraċettivi impjantati, għalkemm ma giex stabbilit li l-kura ta' Efavirenz Teva kien dik li kkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
 - **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex inaqqsu t-tgħaqqid tad-dem): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' warfarin jew ta' acenocoumarol.
 - **Estratti ta' Ginkgo biloba** (preparazzjoni erbali)

Efavirenz Teva ma' ikel u xorb

Jekk tiegħu Efavirenz Teva fuq stonku vojt tista' ttaffi l-effetti mhux mixtieqa. Il-meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitat meta tiegħu Efavirenz Teva.

Tqala, treddiġh u fertilità

In-nisa m'għandhomx jinqabdu tqal waqt kura bi Efavirenz Teva u **għal 12-il ġimgħa wara**. It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel test tat-tqala biex ikun ċert li m'intix tqala qabel tibda l-kura bi Efavirenz Teva.

Jekk tista' tinqabad tqala waqt li tkun qed tiegħu Efavirenz Teva, inti trid tuża forma affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera (per eżempju, kondom) ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni fosthom kontraċettivi orali (pillola) jew kontraċettivi oħra ormonali, (per eżempju impjanti, injezzjoni). Efavirenz jista' jibqa' fid-dem tiegħek għal xi żmien wara li titwaqqaf it-terapija. Għalhekk, inti għandek tkompli tuża mizuri ta' kontraċezzjoni, bħal fuq, għal 12-il ġimgħa wara li tieqaf tiegħu Efavirenz Teva.

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tqala jew jekk behsiebek tohroġ tqala. Jekk int tqala, għandek tiegħu Efavirenz Teva biss jekk int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li hija ċara li hemm bżonn tiegħu. Itlob parir minghand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi medicina.

Ġew osservati difetti serji tat-twelid f'annimali mhux imwielda u fit-trabi ta' nisa kkurati b'efavirenz jew b'medicina ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir waqt it-tqala. Jekk ħadt Efavirenz Teva jew il-pillola ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir waqt it-

tqala, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Efavirenz Teva.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek jekk qed tiehu Efavirenz Teva.

Sewqan u thaddim ta' magni

Efavirenz Teva fih efavirenz u jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-koncentrazzjoni u nghanas. Jekk inti affettwat, issuqx u tużax għodod jew makkinarju.

Efavirenz Teva fih

9.98 mg lactose (bħala monohydrate) f'kull doża ta' kuljum ta' 600 mg. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tiehu Efavirenz Teva

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek se jagħtik istruzzjonijiet xierqa ta' kif tehodhom.

- Id-doża għall-adulti, hija ta' 600 mg kuljum.
- Id-doża ta' Efavirenz Teva jista' jkollha bżonn tiżdied jew titnaqqas jekk tkun qed tiehu ċerti mediċini (ara Mediċini oħra u Efavirenz Teva).
- Efavirenz Teva huwa għal użu orali. Huwa rakkomandat li jittiehed fuq stonku vojta preferibbilment qabel l-irqad. Dan jista' jagħmel xi effetti sekondarji (eżempju, sturdament, ħedla) inqas ta' fastidju. Stonku vojta huwa definit bħala siegħa qabel jew saġhtejn wara ikla.
- Huwa rakkomandat li l-pillola tinbela' shiħa mal-ilma.
- Efavirenz Teva irid jittiehed kuljum.
- Efavirenz Teva qatt m'għandu jintuża waħdu biex jikkura l-HIV. Huwa dejjem għandu jittiehed flimkien ta' mediċini oħra anti-HIV.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

- Efavirenz pilloli miksijin b'rita mhumiex xierqa għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg.
- Id-doża għat-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar hija ta' 600 mg darba kuljum.

Jekk tiehu Efavirenz Teva aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq Efavirenz Teva ikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-pakkett tal-mediċina miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Efavirenz Teva

Ipprova taqbiżx doża. Jekk taqbeż doża, hu d-doża li jmiss kemm jista' jkun malajr, tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt tiehu. Jekk għandek bżonn l-għajnuna biex tippjana l-aħjar ħin għall-mediċina tiegħek, saqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Efavirenz Teva

Meta l-ħażna tiegħek ta' Efavirenz Teva tibda tonqos, ġib iktar mit-tabib jew spizjar tiegħek. Dan importanti ħafna billi l-ammont ta' virus jista' jibda jikber jekk il-mediċina titwaqqaf anke għal żmien qasir. Imbagħad il-virus jista' jsir iktar iebes biex tikkurah.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.

4. Effetti sekundarji possibbli

Bhal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekundarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Meta tkun qiegħda tiġi kkurata infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli li jingħad jekk xi wħud mill-effetti mhux mixtieqa humiex ikkawżati minn Efavirenz Teva jew minn mediċini oħrajn li tkun qed tieħu fl-istess ħin, jew mill-marda tal-HIV infisha.

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

L-iktar reazzjonijiet mhux mixtieqa notabbli marbuta ma' efvairenz meta jingħata flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-HIV u li ġew irrapurati jinkludu raxx u sintomi marbuta mas-sistema nervuża.

Għandek tikkonsulta lit-tabib jekk għandek raxx, billi xi wħud jistgħu ikunu serji; madankollu, il-biċċa l-kbira mill-każijiet ta' raxx jgħibu mingħajr bidla fil-kura bi Efavirenz Teva. Ir-raxx kienet iktar komuni fit-tfal milli f'adulti kkurati bi efavirenz.

Is-sintomi tas-sistema nervuża aktarx li joħorgu meta tibda l-kura, imma ġeneralment jonqsu fl-ewwel ftit ġimgħat. Fi studju wiehed, sintomi fis-sistema nervuża ħafna drabi seħħew wara l-ewwel siegħa sa 3 sigħat wara t-tehid tad-doża. Jekk tkun affettwat it-tabib tiegħek jista' jissuggerilek li tieħu Efavirenz Teva f'ħin l-irqad u fuq stonku vojta. Xi pazjenti jkollhom sintomi iktar serji li jistgħu jaffettwaw il-burdata u l-ħila li taħseb b'mod ċar. Xi pazjenti waslu biex jikkommettu suwiciđu. Dawn il-problemi aktarx li jseħħu iktar fost dawki li għandhom storja medika ta' mard mentali. Dejjem għarraf lit-tabib tiegħek mal-ewwel jekk għandek xi wiehed linn dawn is-sintomi jew fi effetti mhux mixtieqa waqt li qed tieħu Efavirenz Teva.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tosserva xi wiehed minn dawn l-effetti sekundarji li ġejjin:

Komuni hafna (jaffettwaw aktar minn utent wiehed minn kull 10)

- raxx tal-ġilda

Komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 100)

- ħolm mhux normali, diffikultà fil-koncentrazzjoni, sturdament, uġiġħ ta' ras, diffikultà fl-irqad, ħedla problemi bil-koordinazzjoni jew bil-bilanċ
- uġiġħ ta' stonku, dijarea, tħossok ma tiflaħx (nawsja), rimettar
- ħakk
- għeja
- tħossok anzjuż/a, tħossok imdejjaq/imdejja

Testijiet jistgħu juru:

- zieda tal-enzimi tal-fwied fid-demm
- zieda ta' trigliceridi (xahmijiet) fid-demm

Mhux komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 1,000)

- nervożiżmu, tinsa l-affarijiet, konfużjoni, attacchi (aċċessjonijiet), ħsibijiet mhux normali
- viżta mċajpra
- sensazzjoni ta' tidwir jew għelib (vertiġni)
- uġiġħ fl-istonku ikkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet severi tal-ġilda (ertema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġħ fl-istonku ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- tkabbir tas-sider fl-irġiel

- imġiba ta' rabja, tibdil tal-burdati, tara u tisma' affarijiet li mhumiex veru hemm (allucinazzjonijiet), manija (kundizzjoni mentali kkaratterizzata minn episodji ta' attività eċċessiva, ferh kbir jew irritabbiltà), paranoja, ħsibijiet ta' suwiċidju.
- tisfir, żarżir jew xi hoss persistenti ieħor fil-widnejn
- tregħid
- fwawar

Testijiet jistgħu juru:

- zieda ta' kolesterol fid-demm

Rari (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 10,000)

- raxx bil-ħakk ikkawżat minn reazzjoni għad-dawl tax-xemx
- insuffiċjenza tal-fwied, li f'xi każijiet twassal għal mewt jew trapjant tal-fwied, seħħet b'efavirenz. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet seħħew f'pazjenti li diġà kellhom mard tal-fwied, iżda kien hemm ftit rapporti f'pazjenti li qatt ma kellhom mard tal-fwied qabel.
- sentimenti inspjegabbli ta' dwejjaq mhux assoċjati ma' allucinazzjonijiet, iżda jista' jkun diffiċli li taħseb b'mod ċar jew b'mod sensibbli
- suwiċidju

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Efavirenz Teva

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-folja u fuq il-kartuna wara JIS/EXP. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Efavirenz Teva

- Kull pillola miksija b'rita Efavirenz Teva fiha 600 mg tas-sustanza attiva efavirenz.
- Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, hydroxypropylcellulose, sodium laurilsulfate, sodium starch glycolate (Tip A), poloxamer 407 u magnesium stearate fil-qalba. L-aġent tar-rita fih hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, macrogol/PEG 3350, triacetin u iron oxide isfar.

Kif jidher Efavirenz Teva u l-kontenut tal-pakkett

- Pillola miksija b'rita: pillola miksija b'rita safra, forma ta' kapsula bil-kelma "Teva" mnaqqxa fuq naħa waħda u "7541" fuq in-naħa l-oħra.
- Efavirenz Teva jinsab f'pakketti tad-daqs 30, 90 pillola miksija b'rita jew 30 x 1 / 90 x 1 pilloli miksija b'rita (f'folji mtaqqbin ta' dozi unici) jew f'mazz li fih pakkett b'ħafna jew kartuna li fiha 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

Manifattur:

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Kroazja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tel/Tél: +32 3 820 73 73	Lietuva UAB “Sicor Biotech” Telephone: +370 5 266 02 03
България Тева Фармасютикълс България ЕООД Телефон: +359 2 489 95 82	Luxembourg/Luxemburg Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tel/Tél: +32 3 820 73 73
Česká republika Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o Telephone: +(420) 251 007 111	Magyarország Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: + (36) 1 288 6400
Danmark Teva Denmark A/S Telephone: (45) 44985511	Malta Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +353 51 321740
Deutschland ratiopharm GmbH Tel: +49 731 402 02	Nederland Teva Nederland B.V. Tel: +31 (0) 800 0228 400
Eesti Teva Eesti esindus UAB “Sicor Biotech” Eesti filiaal Telephone: +372 661 0801	Norge Teva Norway AS Telephone: + (47) 66 77 55 90
Ελλάδα Teva Ελλάς Α.Ε. Τηλ: +30 210 72 79 099	Österreich ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Telephone: +43 1 97 0070
España Teva Pharma, S.L.U. Telephone: +(34) 91 387 32 80	Polska Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o Telephone: +(48) 22 345 93 00
France Teva Santé Telephone: + (33) 1 55 91 7800	Portugal Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda Telephone: +351 214 767 550
Hrvatska Pliva Hrvatska d.o.o. Tel:+ 385 1 37 20 000	România Teva Pharmaceuticals S.R.L Telephone: +4021 230 65 24
Ireland Teva Pharmaceuticals Ireland	Slovenija Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +353 (0) 51 321 740	Tel: +386 1 58 90 390
Ísland ratiopharm Oy Finnland Puh/Tel: +358 20 180 5900	Slovenská republika Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Telephone: +(421) 2 5726 7911
Italia Teva Italia S.r.l. Telephone: (39) 028917981	Suomi/Finland ratiopharm Oy Puh/Tel: +358 20 180 5900
Κύπρος Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα Τηλ: +30 210 72 79 099	Sverige Teva Sweden AB Telephone: +(46) 42 12 11 00
Latvija UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā Telephone: +371 67 323 666	United Kingdom Teva UK Limited Telephone: +44(0) 1977 628 500

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>