

**ANNEX I**  
**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala maleate).

### Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull pillola miksija b'rita fiha 7.5 mg ta' sodium metabisulfite u 105.5 mg ta' lactose monohydrate.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita roża, b'forma ta' kapsula, bikonvessa, b'tarf imżerżaq, b'daq ta' madwar 21 mm × 11 mm u mnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u 'TME' fuq in-naħa l-oħra.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hi kombinazzjoni ta' doża fissa ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Hija indikata għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus-1 tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV1) fl-adulti minn età ta' 18-il sena u aktar b'soppressjoni viroloġika għal livelli HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/ml fuq it-terapija antiretrovirali tagħhom ta' kombinazzjoni għal aktar minn tliet xhur. Il-pazjenti ma jridux ikunu esperjenzaw falliment viroloġiku fuq xi terapija antiretrovirali preċedenti u jrid ikun magħruf li ma kellhomx forom tal-virus b'mutazzjonijiet li jagħtu reżistenza sinifikanti għal xi wiehed mit-tliet komponenti kontenuti f'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan qabel ma jinbeda l-ewwel reġim ta' trattament antiretrovirali tagħhom (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Il-wiri tal-benefiċċju ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa bbażat primarjament fuq dejta ta' 48 ġimgħa minn studju kliniku li fih il-pazjenti b'soppressjoni viroloġika stabbli fuq terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni bidlu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 5.1). Ebda dejta ma hija disponibbli bħalissa minn studji kliniċi b' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq pazjenti li qatt ma ppruvaw it-trattament qabel jew f'pazjenti li ngħataw trattament qawwi qabel.

Ebda dejta ma hija disponibbli biex tappoġġja l-kombinazzjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u medicini antiretrovirali oħra

### 4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

#### Pożologija

##### *Adulti*

Id-doża rikkmandata ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hija pillola waħda mittieħda oralment darba kuljum.

Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fi h tittiehed is-soltu, il-pazjent għandu jiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan b' iktar minn 12-il siegħa u jkun kwazi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, m'hemm b'żonn jiehu doża oħra.

Huwa rrikmandat li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jittiehed fuq stonku vojт peress li l-ikel jista' jżid l-esponiment ta' efavirenz u jwassal għal żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Sabiex tittejjeb it-tollerabilità għal efavirenz fir-rigward tal-effetti mhux mixtieqa fuq is-sistema nervuża, huwa rakkomandat li d-doża tittiehed fil-hin tal-irqad (ara sezzjoni 4.8).

Huwa mistenni li l-esponiment ta' tenofovir (AUC) ikun madwar 30% aktar baxx wara l-ghoti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fuq stonku vojт meta mqabbel mal-komponent individwali tenofovir disoproxil meta mogħti mal-ikel (ara sezzjoni 5.2). Dejta dwar l-impatt kliniku li jista' jkollu t-tnaqqis fl-esponiment farmakokinetiku mhijiex disponibbli. F'pazjenti virologikament soppressi, ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis tista' tkun mistennija li tkun limitata (ara sezzjoni 5.1).

Meta jkun indikat twaqqif tat-terapija b' wiehed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża, jinstabu preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk titwaqqaf t-terapija b' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, għandha tingħata konsiderazzjoni għall-half-life twila ta' efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u l-half-lives intraċellulari twal ta' tenofovir u emtricitabine. Minhabba l-varjabilità bejn il-pazjenti f' dawn il-parametri u thassib dwar l-iżvilupp ta' reżistenza, għandhom jiġu kkonsultati linji gwida għat-trattament tal-HIV, kif ukoll tittiehed f' konsiderazzjoni r-raġuni għat-twaqqif.

*Aġġustament fid-doża:* Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jingħata flimkien ma' rifampicin lil pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, jistgħu jiġu kkunsidrati 200 mg/kuljum (total ta' 800 mg) ta' efavirenz addizzjonali (ara sezzjoni 4.5).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Anzjani*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għandu jingħata b'kawtela lill-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.4).

##### *Indeboliment renali*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jeħtieġu aġġustament fl-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jkunx jista' jintlaħaq bil-pillola ta' kombinazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### *Indeboliment epatiku*

Il-farmakokinetika ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma gewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b' mard epatiku hafif (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Klassi A) jistgħu jiġu ttrattati bid-doża normali rrikmandata ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi, speċjalment sintomi tas-sistema nervuża relatati ma' efavirenz (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV, dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal taħrix tal-epatite (ara sezzjoni 4.4).

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għandhom jinbelghu shaħ mal-ilma, darba kuljum.

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

Indeboliment epatiku sever (CPT, Klassi Ċ) (ara sezzjoni 5.2).

L-ghoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew alkaloidi ergotina (pereżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine). Kompetizzjoni għaċ-ċitokroma P450 (CYP) 3A4 minn efavirenz tista' tirriżulta f'impediment tal-metaboliżmu u toħloq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddid għall-ħajja (pereżempju, aritmiji kardijaċi, sedazzjoni fit-tul jew depressjoni respiratorja) (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' elbasvir/grazoprevir minħabba t-tnaqqis sinifikanti mistenni fil-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma. Dan l-effett huwa minħabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp ikkawżat minn efavirenz u jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' voriconazole. Efavirenz inaqas sinifikattivament il-koncentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plażma waqt li voriconazole ukoll iżid sinifikattivament il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz. Peress li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan huwa prodott kombinat ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) minħabba r-riskju ta' koncentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma u tnaqqis fl-effetti kliniċi ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5).

Għoti lil pazjenti b':

- passat fil-familja ta' mewt għall-gharrieda jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc fuq elettrokardjogrammi, jew bi kwalunkwe kundizzjoni klinika oħra magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- passat ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti jew b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb akkumpanjata minn porzjon imnaqqas imbuttat 'il barra mill-ventriklju tax-xellug.
- disturbi severi fil-bilanċ tal-elettroliti eż. ipokalimja jew ipomanjesimja.

Għoti flimkien ma' mediċini li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QTc (proarritmiċi).

Dawn il-mediċini jinkludu:

- antiarritmiċi tal-klassijiet IA u III,
- newrolettici, sustanzi antidepressivi,
- ċerti antibijotiċi li jinkludu xi sustanzi mill-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungali imidazole u triazole,
- ċerti antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole),
- cisapride,
- flecainide,

- ċerti sustanzi kontra l-malarja,
- methadone (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1).

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Bhala kombinazzjoni fissa, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhiex tinghata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom l-istess komponenti attivi, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jinghataw flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz hlief jekk ikun meħtieġ għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba similaritajiet ma' emtricitabine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jinghata fl-istess hin ma' analogi oħrajn ta' cytidine, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jinghataw fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhux rakkomandat peress li l-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir u voxilaprevir huma mistennija li jonqsu wara għoti flimkien ma' efavirenz li jwasslu għal effett terapewtiku mnaqqas ta' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ara sezzjoni 4.5).

Ebda dejta ma hija disponibbli fuq is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'kombinazzjoni ma' mediċini antiretrovirali oħra.

L-użu konkomitanti ta' estratti ta' Ginkgo biloba mhux irrikkmandat (ara sezzjoni 4.5).

##### Meta taqleb minn reġim ta' trattament antiretrovirali bbażat fuq il-PI

Dejta li hemm disponibbli bħalissa tindika tendenza li f'pazjenti fuq reġim ta' trattament antiretrovirali bbażat fuq il-PI, il-bidla għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil tista' twassal għal tnaqqis fir-rispons għat-terapija (ara sezzjoni 5.1). Dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqja għal żidiet fl-ammont virali u, billi l-profil tas-sigurtà ta' efavirenz hu differenti minn dak tal-inibituri tal-protease, għal reazzjonijiet avversi.

##### Infezzjonijiet opportunistiċi

Pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew xi terapija antiretrovirali oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi jew kumplikazzjonijiet tal-infezzjoni HIV, u għaldaqstant għandhom jibqgħu taħt sorveljanza klinika mill-qrib minn tobbja esperjenzati fit-trattament ta' pazjenti b'mard assoċjat mal-HIV.

##### Trasmissjoni tal-HIV

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

##### L-effett tal-ikel

L-għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mal-ikel jista' jżid l-esponiment għal efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rikkmandat li efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittiehed fuq stonku vojt, preferibbilment fil-hin tal-irqad.

### Mard tal-fwied

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għadhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'disturbi sinifikanti diġà eżistenti tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Peress li efavirenz jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema ta' CYP, għandha tiġi eżerċitata kawtela waqt l-għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi ta' efavirenz, speċjalment sintomi tas-sistema nervuża. Għandhom isiru testijiet tal-laboratorju biex jevalwaw il-mard tal-fwied tagħhom f'intervalli perjodiċi (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'funzjoni ħażina diġà eżistenti tal-fwied, fosthom epatite kronika attiva, għandhom frekwenza miżjuda ta' anormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretrovirali kombinata (CART) u għandhom jiġu sorveljati skont il-prattika standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' deterjorament tal-mard tal-fwied jew żidiet persistenti ta' transaminases fis-serum għal akbar minn 5 darbiet il-limitu ta' fuq tal-medda normali, il-benefiċċju ta' terapija li tkompli b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jeħtieġ li jiġi evalwat kontra r-riskji potenzjali ta' tossiċità sinifikattiva tal-fwied. F'pazjenti b'ha dawn, għandhom jiġu kkunsidrati l-interruzzjoni jew twaqqif tat-ttrattament (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti ttrattati bi prodotti mediċinali oħra assoċjati ma' tossiċità tal-fwied, hija wkoll irikkmandata sorveljanza tal-enzimi tal-fwied.

### *Avvenimenti epatiċi*

Rapporti wara t-tqeghid fis-suq ta' insuffiċjenza epatika sehew ukoll f'pazjenti li ma kellhomx mard epatiku diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju identifikabbli (ara sezzjoni 4.8). Sorveljanza tal-enzimi tal-fwied għandha tiġi kkunsidrata għal pazjenti kollha irrispettivament minn funzjoni epatika ħażina diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju.

### *Pazjenti bl-HIV jew b'ko-infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV) jew Ċ (HCV)*

Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u ttrattati b'CART huma f'riskju miżjud għal reazzjonijiet epatiċi severi u potenzjalment fatali.

It-tobba għandhom jirreferu għal linji gwida kurrenti tat-ttrattament tal-HIV għall-immaniġġjar ottimu ta' infezzjoni tal-HIV f'pazjenti ko-infettati bl-HBV.

Fil-każ ta' terapija antivirali konkomitanti għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott rilevanti għal dawn il-prodotti mediċinali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġewx studjati għat-ttrattament ta' infezzjoni HBV kronika. Emtricitabine u tenofovir meħuda individwalment u flimkien, urew attività kontra HBV fi studji farmakokinetiċi (ara sezzjoni 5.1). Esperjenza klinika limitata tissuġġerixxi li emtricitabine u tenofovir disoproxil għandhom attività kontra l-HBV meta jintużaw f'terapija antiretrovirali kombinata biex tikkontrolla infezzjoni tal-HIV. It-twaqqif tat-terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV jista' jkun assoċjat ma' taħrix sever u akut tal-epatite. Pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV li jwaqqfu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jeħtieġ li jkunu sorveljati mill-qrib b'follow-up kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju għal mill-anqas erba' xhur wara t-twaqqif tat-ttrattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra l-epatite B tista' tkun meħtieġa. F'pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-ttrattament mhuwiex rakkomandat minhabba li t-taħrix tal-epatite wara t-ttrattament jista' jwassal għal dikumpens epatiku.

## Titwil ta' QTc

Ġie osservat titwil ta' QTc bl-użu ta' efavirenz (ara sezzjonijiet 4.5 u 5.1). Għall-pazjenti f'riskju akbar ta' Torsade de Pointes jew li qed jirċievu mediċini b'riskju magħruf għal Torsade de Pointes, ikkunsidra alternattivi għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

## Sintomi psikjatriċi

Ġew irrappurtati reazzjonijiet avversi psikjatriċi f'pazjenti ttrattati b'efavirenz. Pazjenti bi storja minn qabel ta' disturbi psikjatriċi jidhru li huma f'riskju akbar ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi psikjatriċi serji. B'mod partikolari, depressjoni severa kienet aktar komuni f'dawk bi storja ta' depressjoni. Kien hemm ukoll rapporti wara t-tqegħid fis-suq tal-prodott ta' depressjoni severa, mewt permezz ta' suwiċidju, delużjonijiet, imġiba tixbah il-psikożi, u katatonja. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jekk jesperjenzaw sintomi bħal depressjoni severa, psikożi jew ideat ta' suwiċidju, huma għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih biex dan jevalwa l-possibbiltà li s-sintomi jistgħu jkunu relatati mal-użu ta' efavirenz, u jekk ikun hekk, biex jistabbilixxi jekk ir-riskju ta' terapija li tissokta jkunx akbar mill-benefiċċji (ara sezzjoni 4.8).

## Sintomi tas-sistema nervuża

Sintomi li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, sturdament, insomnja, somnolenza, koncentrazzjoni mfixkla u holm anormali huma effetti mhux mixtieqa rrapportati b'mod frekwenti f'pazjenti li ngħataw efavirenz 600 mg kuljum fi studji kliniċi. Sturdament deher ukoll fi studji kliniċi b'emtricitabine u tenofovir disoproxil. L-uġiġh ta' ras ġie rrapportat fi studji kliniċi b'emtricitabine (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi tas-sistema nervuża assoċjati ma' efavirenz ġeneralment jibdew matul l-ewwel jum jew tnejn ta' terapija u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk isehhu, dawn is-sintomi komuni x'aktarx li jiġiebu b'terapija li titkompla u mhumiex ta' tbassir ta' bidu sussegwenti ta' xi sintomi psikjatriċi anqas frekwenti.

## Aċċessjonijiet

Ġew osservati aċċessjonijiet f'pazjenti li kienu qed jirċievu efavirenz, ġeneralment fil-preżenza ta' storja medika magħrufa ta' aċċessjonijiet. Pazjenti li qed jirċievu prodotti mediċinali konkomitanti kontra l-aċċessjonijiet metabolizzati primarjament permezz tal-fwied, bħal ma huma phenytoin, carbamazepine u phenobarbital, jistgħu jeħtieġu sorveljanza perjodika tal-livelli fil-plażma. Fi studju tal-interazzjoni tal-mediċina, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' carbamazepine kienu mnaqqsqa meta carbamazepine ngħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Għandha tintuża kawtela fi kwalunkwe pazjent bi storja ta' aċċessjonijiet.

## Indeboliment renali

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jeħtieġu aġġustament fid-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kkombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). L-użu ta' Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jkun evitat mal-użu fl-istess hin jew l-użu riċenti ta' prodott mediċinali nefrotossiku. Jekk l-użu konkomitanti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u mediċini nefrotossiċi (eż. aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir, interleukin-2) ma jistax jiġi evitat, il-funzjoni renali għandha tkun sorveljata kull ġimgħa (ara sezzjoni 4.5).

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akut wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil, u b'fattori ta' riskju għal funzjoni renali hażina. Jekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Insuffiċjenza renali, indeboliment renali, livell għoli ta' kreatinina, ipofosfatemija u tubulopatija prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) ġew irrappurtati bl-użu ta' tenofovir disoproxil fil-prattika klinika (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rrikkmandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fil-pazjenti kollha qabel tinbeda terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (it-tneħħija tal-kreatinina u l-fosfat fis-serum) jiġu wkoll issorveljati wara ġimagħtejn sa erba' ġimghat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tlieta sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perjodu f'pazjenti mingħajr fatturi ta' riskju renali. F'pazjenti bi storja ta' funzjoni renali hażina jew f'pazjenti li huma f'riskju għal funzjoni renali hażina, sorveljanza aktar frekwenti tal-funzjoni renali hu meħtieġ.

Jekk il-fosfat fis-serum ikun < 1.5 mg/dl (0.48 mmol/l) jew ir-rata tat-tneħħija tal-kreatinina titnaqqas għal < 50 mL/min fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jirċievi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, il-funzjoni renali jeħtieġ li tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, fosthom kejl tal-konċentrazzjonijiet tal-glukożju fid-demm, potassju fid-demm u glukożju fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Peress li efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott kombinat u l-intervall tad-dożaġġ tal-komponenti individwali ma jistax jinbidel, it-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi interrott b'rata tat-tneħħija tal-kreatinina < 50 mL/min ikkonfermata jew tnaqqis fil-fosfat fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Li wiehed jinterrompi l-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi kkunsidrat ukoll fil-każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni tal-kliwi meta l-ebda kawża oħra ma tkun ġiet identifikata. Meta jkun indikat twaqqif tat-terapija b'wiehed mill-komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża, jinstabu preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil.

#### Effetti fl-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-għadam u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati ma' tubulopatija renali prossimali kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*). F'pazjenti infettati bl-HIV, fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgha (GS-99-903) li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti adulti li qatt ma kienu ngħataw mediċinali antiretrovirali qabel, kien osservat tnaqqis żgħir fil-BMD tal-ġenbejn u tas-sinla tad-dahar fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Tnaqqis fil-BMD tas-sinla tad-dahar u tibdil fil-bijomarkaturi mil-linja bażika kienu oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimgha. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimgha. Madankollu, ma kien hemm l-ebda riskju miżjud ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament rilevanti matul 144 ġimgha f'dan l-istudju.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease imsaħħaħ. B'mod globali, minhabba l-anormalitajiet fl-għadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-għadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' kura għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporozzi li jkunu f'riskju għoli ta' ksur.

Jekk ikun hemm suspett jew jinstabu anormalitajiet fl-għadam, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb.

#### Reazzjonijiet fil-ġilda

Raxx ħafif għal moderat ġie rrapportat bil-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Ir-raxx assoċjat mal-komponent efavirenz ġeneralment jirrisolvi b'terapija li tkompli. Antistamini u/jew kortikosteroidi adattati jistgħu jtejbju t-tollerabilità u jħaffu r-risoluzzjoni tar-raxx. Raxx sever assoċjat ma' nfafet, deskwamazzjoni niedja jew ulċerazzjoni ġew irrappurtati f'anqas minn 1% tal-pazjenti ttrattati b'efavirenz (ara sezzjoni 4.8). L-inċidenza ta'



eritema multiforme jew tas-sindromu ta' Stevens-Johnson kienet madwar 0.1%. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jeħtieġ li jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx sever bl-inafet, deskwamazżjoni, involviment mukożali jew deni. L-esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li waqqfu sustanzi antiretrovirali ohra tal-klassi NNRTI hija limitata. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni tal-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż., is-sindromu ta' Stevens-Johnson) waqt li jkun qed jiehdu NNRTI.

#### Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. 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 glukozju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

#### Funzjoni mitokondrijali ħażina wara esponiment *in utero*

Analogi tan-nukleos(t)idi jista' jkollhom impatt fuq il-funzjoni tal-mitokondrija sa grad varjabbli, li hu l-aktar notevoli bi stavudine, didanosine u zidovudine. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni mitokondrijali fi trabi li kienu negattivi għal HIV li kienu esposti *in utero* u/jew wara t-twelid għal analogi tan-nukleosidi; dawn kienu kkonċernati b'mod predominanti b'kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġici (anemija, newrotropenija), u disturbi metabolici (iperlaktēmija, iperlipažemija). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġici li deheru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġiba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġici jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kwalunkwe tifel/tifla esposti *in utero* għal analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati klinici severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġici. Dawn is-sejbiet ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu tat-terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trasmissjoni vertikali ta' HIV.

#### Sindromu tal-Attivazzjoni Immunitarja mill-Ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwi u tikkaguna kundizzjonijiet klinici serji, jew aggravament tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimġat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterici ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u t-trattament mibdi meta meħtieġ.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

#### Osteonekrozi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li hija multifattorja (inkluż l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni severa, indici aktar għoli tal-massa tal-ġisem), każijiet ta' osteonekrozi ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'mard tal-HIV avanzat u/jew esponiment fuq tul ta' żmien għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw uġiġħ fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

## Pazjenti b'HIV-1 b'mutazzjonijiet mohbija

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat f'pazjenti b'HIV-1 li jkun qed jaħbi mutazzjonijiet K65R, M184V/I jew K103N (ara sezzjoni 4.1 u 5.1).

## Anzjani

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma kienx studjat f'pazjenti li kellhom iżjed minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.2).

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 7.5 mg ta' sodium metabisulfite f'kull doża, u dan jista, b'mod rari, jikkawża reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u bronkospazmu. Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'. Kull doża fiha koll 105.5 mg ta' lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, it-total tan-nuqqas ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose, m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Billi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, kwalunkwe interazzjonijiet li ġew identifikati b'dawn is-sustanzi individwalment, jistgħu jseħħu b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Studji ta' interazzjoni fuq dawn is-sustanzi twettqu biss f'adulti.

Bhala kombinazzjoni fissa, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali ohrajn li fihom il-komponenti emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz hlief jekk ikun meħtieġ għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba similaritajiet ma' emtricitabine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' analogi ohrajn ta' cytidine, bħal lamivudine. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

Efavirenz huwa induttur *in vivo* ta' CYP3A4, CYP2B6 u UGT1A1. Komposti li huma substrati ta' dawn l-enzimi setgħu naqqsu l-koncentrazzjonijiet fil-plażma meta mogħtija fl-istess hin ma' efavirenz. Efavirenz jista' jkun induttur ta' CYP2C19 u CYP2C9; madankollu, inibizzjoni għet osservata wkoll *in vitro* l-effett nett tal-għoti fl-istess hin ma' substrati ta' dawn l-enzimi mhuwiex ċar (ara sezzjoni 5.2).

L-esponiment għal efavirenz jista' jiżdied meta jingħata ma' prodotti mediċinali (eżempju ritonavir) jew ikel (eżempju, meraq tal-grejpfrut) li jimpedixxu attivitá ta' CYP3A4 jew CYP2B6. Komposti jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex (pereżempju estratti ta' Ginkgo biloba u St. John's Wort) li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jikkawżaw tnaqqis tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz. L-użu konkomitanti ta' St. John's Wort huwa kontraindikati (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' Ginkgo biloba mhux irrikkmandati (ara sezzjoni 4.4).

Studji tal-interazzjonijiet farmakokinetiċi *in vitro* u kliniċi wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolvu emtricitabine u tenofovir disoproxil ma' prodotti mediċinali ohrajn huwa wieħed baxx.

### Interazzjoni tat-test kannabinojde

Efavirenz ma jehilx ma' riċetturi kannabinojde. Riżultati pożittivi foloz ta' testijiet kannabinojde tal-awrina ġew irrappurtati b'xi assaġġi ta' screening f'suġġetti mhux infettati u f'pazjenti infettati bl-HIV li rċevew efavirenz. F'każijiet bħal dawn huwa rrakkomandat li jsir ittestjar konfermatorju b'metodu aktar speċifiku bħal kromatografija tal-gass/spettrometrija tal-massa.

### Kontraindikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew ergot alkaloids (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine), minhabba li l-inibizzjoni tal-metaboliżmu tagħhom tista' twassal għal episodji ta' perikli serji għall-hajja (ara sezzjoni 4.3).

Elbasvir/grazoprevir: L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikant għaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1).

*Voriconazole*: L-għoti fl-istess ħin ta' dozi standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontraindikant. Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel; għaldaqstant, voriconazole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3 u t-Tabella 1).

*St. John's wort (Hypericum perforatum)*: L-għoti fl-istess ħin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u St. John's wort jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort huwa kontraindikant. Il-livelli ta' efavirenz fil-plażma jistgħu jtnaqqsu bl-użu konkomitanti ta' St. John's wort minhabba l-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina u/jew proteini ta' trasport minn St. John's wort. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jiehū St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekkja l-livelli virali u jekk ikun possibbli l-livelli ta' efavirenz. Il-livelli ta' efavirenz jistgħu jiżiedu malli twaqqaf St. John's wort. L-effett 'inducing' ta' St. John's wort jista' jippersisti għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.3).

*Metamizole*: L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' metamizole, li huwa induttur ta' enzimi metabolizzanti inklużi CYP2B6 u CYP3A4, jista' jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz/amtricitabine/tenofovir disoproxil bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċja klinika. Għalhekk, hija rrakkomandata kawtela meta metamizole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħataw fl-istess ħin; ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-medicina għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.

*Medicini li jtawlu QT*: efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa kontraindikant mal-użu konkomitanti ta' medicini li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QTc u jistgħu jwasslu għal Torsade de Pointes, bħal: antiaritmici tal-klassijiet IA u III, newrolettici u sustanzi antidepressivi, ċerti antibijotiċi li jinkludu xi sustanzi tal-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungali imidazole, u triazole, ċerti antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole), cisapride, flecainide, ċerti sustanzi kontra l-malarja u methadone (ara sezzjoni 4.3).

### L-użu konkomitanti mhuwiex rakkomandat

*Atazanavir/ritonavir*: M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal atazanavir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Għaldaqstant, l-għoti fl-istess ħin ta' atazanavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

*Didanosine*: L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

*Sofosbuvir/velpatasvir u and sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*: L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

*Prodotti medicinali eliminati mill-kliewi*: Minhabba li emtricitabine u tenofovir huma eliminati b' mod ewlieni mill-kliewi, l-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu għal sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jistgħu iżidu l-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti medicinali amministrati fl-istess hin.

L-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jkun evitat mal-użu fl-istess hin jew l-użu riċenti ta' prodott medicinali nefrotossiku. Xi eżempji jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, aminoglycosides, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidine, vancomycin, cidofovir jew interleukin-2 (ara sezzjoni 4.4).

### Interazzjonijiet oħrajn

Interazzjonijiet bejn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew il-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti medicinali oħra huma elenkati fit-Tabella 1 hawn taht (żieda hija indikata b'“↑”, tnaqqis b'“↓”, ebda bidla b'“↔”, darbtejn kuljum b'“b.i.d.”, darba kuljum bi “q.d.” u darba kull 8 sigħat bi “q8h”). Jekk disponibbli, intervalli ta' kunfidenza ta' 90% huma murija f'parentesi.

**Tabella 1: Interazzjonijiet bejn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew il-komponenti individwali tiegħu u prodotti medicinali oħra**

<b>Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-medicina</b>  <b>Bidla medja perċentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antivirali HIV</b>		
<b>Inibituri tal-protease</b>		
Atazanavir/ ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./ 100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 sa ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 sa ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 sa ↑ 10) L-ghoti flimkien ta' atazanavir/ritonavir ma' tenofovir irriżulta f'żieda fl-espożizzjoni għal tenofovir. Konċentrazzjonijiet oghla ta' tenofovir jistgħu jżidu l-avvenimenti avversi assoċjati ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali.	L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz	Atazanavir (pm):	

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina  Bidla medja percentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli  (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
(400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	AUC: ↔* (↓ 9% sa ↑ 10%) C <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 sa ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 sa ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% sa ↑ 26%) C <sub>max</sub> : ↔*/ ** (↓ 5% sa ↑ 26%) C <sub>min</sub> : ↑ 12%*/ ** (↓ 16 sa ↑ 49) (Induzzjoni ta' CYP3A4). * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis fis-C <sub>min</sub> ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. ** ibbażat fuq paragun storiku. L-ghoti flimkien ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)  * aktar baxx mid-dożi rakkomandati; sejbiet simili huma mistennija bid-dożi rakkomandati.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (Induzzjoni ta' CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C <sub>min</sub> : ↑ 17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jistgħu jirriżultaw f' darunavir C <sub>min</sub> subottimali. Jekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ikunu se jintużaw flimkien ma' darunavir/ritonavir, il-kors ta' darbtejn kuljum ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg għandu jintuża.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.* / 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)  * doża aktar baxxa minn dik rakkomandata	Darunavir: AUC: ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir:	Darunavir/ritonavir għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina  Bidla medja percentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli  (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	AUC: ↑ 22% C <sub>min</sub> : ↑ 37%	disoproxil. Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi jista' jkun indikat, partikularment f'pazjenti b'mard sistemiku jew tal-kliwi diġà eżistenti, jew f'pazjenti li jkunu qed jiehdu mediċini nefrotossici.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Ibbazata fuq il-mogħdijiet ta' tneħħija differenti, l-ebda interazzjoni mhi mistennija.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u fosamprenavir/ritonavir jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 sa ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-esponimenti ta' indinavir ġie osservat meta indinavir 1,000 mg q8h ingħata ma' efavirenz 600 mg q.d. (Induzzjoni ta' CYP3A4). Għall-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.	M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għal indinavir meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Filwaqt li s-sinifikat kliniku ta' koncentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir ma ġie stabbilit, id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata għandu jiġi kkunsidrat meta jintgħażel reġim li jkun fih efavirenz, komponent ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, u indinavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔	

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)</p>	<p>Lopinavir/Ritonavir:</p> <p>AUC: ↔</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir:</p> <p>AUC: ↑ 32% (↑ 25 sa ↑ 38)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 51% (↑ 37 sa ↑ 66)</p> <p>Konċentrazzjonijiet oġhla ta' tenofovir jistgħu jżidu l-avvenimenti avversi assoċjati ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali.</p>	<p>M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-dożaġġ għal lopinavir/ritonavir meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-ghoti fl-istess hin ta' lopinavir/ ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat.</p>
<p>Kapsuli rotob/Lopinavir/ritonavir jew soluzzjoni orali/Efavirenz</p>	<p>Tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal lopinavir, li kien jeħtieġ aġġustament fid-doża ta' lopinavir/ritonavir. Meta użati flimkien ma' efavirenz u żewġ NRTIs, 533/133 mg lopinavir/ritonavir (kapsuli rotob) darbtejn kuljum taw konċentrazzjonijiet simili ta' lopinavir fil-plażma meta mqabbel ma' lopinavir/ritonavir (kapsuli rotob) 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz (dejta storika).</p>	
<p>Lopinavir/ritonavir pilloli/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Konċentrazzjonijiet ta' Lopinavir: ↓ 30 – 40%</p> <p>Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: simili għal lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr</p>	

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>efavirenz. Aġġustament fid-doża ta' lopinavir/ritonavir hu meħtieġ meta jingħata ma' efavirenz. Għall-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.</p>	
<p>Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	
<p>Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Ritonavir:  AUC filgħodu: ↑ 18% (↑ 6 sa ↑ 33)  AUC filgħaxija: ↔  C<sub>max</sub> filgħodu: ↑ 24% (↑ 12 sa ↑ 38)  C<sub>max</sub> filgħaxija: ↔  C<sub>min</sub> filgħodu: ↑ 42% (↑ 9 sa ↑ 86)  C<sub>min</sub> filgħaxija: ↑ 24% (↑ 3 sa ↑ 50)  Efavirenz:  AUC: ↑ 21% (↑ 10 sa ↑ 34)  C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 sa ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 sa ↑ 46)  (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP)  Meta efavirenz ingħata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, il-kombinazzjoni ma kinitx ittollerata tajjeb (pereżempju, sehħew sturdament, dardir, parastesija u livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied). M'hemmx dejta suffiċjenti disponibbli dwar it-tollerabilità ta' efavirenz ma' doża</p>	<p>L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir f'doži ta' 600 mg u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat. Meta efavirenz/emtricitabine/enofovir disoproxil jintuża ma' doża baxxa ta' ritonavir, wiehed għandu jikkunsidra l-possibilità ta' zieda fl-inċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz, minhabba interazzjoni farmakodinamika possibbli.</p>



<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).	
Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Għall-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn fuq.	M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-dożagġ għal saquinavir/ritonavir meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-ghoti fl-istess hin ta' saquinavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata fl-istess hin ma' saquinavir imsahħaħ b'ritonavir.	L-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' saquinavir bħala l-uniku inibitur tal-protease mhuwiex rakkomandat.
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>Antagonist ta' CCR5</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↓ 45% (↓ 38 sa ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 sa ↓ 62) Il-koncentrazzjonijiet ta' Efavirenz mhux imkejla, l-ebda effett mhu mistenni.	Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott mediċinali li fih maraviroc.
Maraviroc/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./ 245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔ Il-koncentrazzjonijiet ta' Tenofovir mhux imkejla, l-ebda effett mhu mistenni.	
Maraviroc/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p><b>Inibitur tat-trasferiment ta' integrase strand</b></p>		
<p>Raltegravir/Efavirenz (Doża wahda ta' 400 mg/–)</p>	<p>Raltegravir: AUC: ↓ 36% C<sub>12h</sub>: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↓ 36% (induzzjoni ta' UGT1A1)</p>	<p>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u raltegravir jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.</p>
<p>Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./–)</p>	<p>Raltegravir: AUC: ↑ 49% C<sub>12h</sub>: ↑ 3% C<sub>max</sub>: ↑ 64% (mekkaniżmu tal-interazzjoni mhuwiex magħruf) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C<sub>12h</sub>: ↓ 13% C<sub>max</sub>: ↓ 23%</p>	
<p>Raltegravir/ Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	
<p><b>NRTIs u NNRTIs</b></p>		
<p>NRTIs/Efavirenz</p>	<p>Ma sarux studji speċifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs oħra apparti minn lamivudine, zidovudine, u tenofovir disoproxil. Ma nstabu l-ebda interazzjonijiet kliniċi sinifikanti u m'għandhomx ikunu mistennija interazzjonijiet kliniċi sinifikanti billi l-NRTIs jġu metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u mogħdijiet ta' tneħħija.</p>	<p>Minhabba s-similarità bejn lamivudine u emtricitabine, komponent ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' lamivudine (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>NRTIs/Efavirenz</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	<p>Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs ma rriżultax benefiku f'termini tal-effikaċja u s-sigurtà, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u NNRTI ieħor mhuwiex rakkomandat.</p>

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Didanosine/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40 – 60% fl-esponiment sistemiku għad-didanosine.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u didanosine mhuwiex rakkomandat.</p> <p>Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali.</p>
<p>Didanosine/Efavirenz</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	<p>Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali.</p>
<p>Didanosine/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intracellulari li żżid id-didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożagġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kombinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.</p>
<p><b>Antivirali tal-epatite Ċ</b></p>		
<p>Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz</p>	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (Induzzjoni ta' CYP3A4 jew ta' P gp –effett fuq elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C<sub>max</sub>: ↓ 87% (Induzzjoni ta' CYP3A4 jew ta' P gp –effett fuq grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikant għaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir. Dan it-telf huwa minhabba t-tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir/grazoprevir fil-plażma ikkawżat mill-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P gp. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' elbasvir/grazoprevir għal aktar informazzjoni.</p>

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p>Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz</p>	<p><i>Mistenni:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	<p>L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz, komponent ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas. L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rakkomandat. Għal aktar tagħrif irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jiġi preskritt glecaprevir/pibrentasvir.</p>
<p>Ledipasvir/Sofosbuvir 90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 sa ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 sa ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 sa ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 sa ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 sa ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 sa</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssahhaħ avvenimenti avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi tal-kliewi. Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4).</p>

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	↑ 197)	
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 38% (↑ 14 sa ↑ 67) GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 sa ↓ 43) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 57 sa ↓ 36) C <sub>min</sub> : ↓ 57% (↓ 64 sa ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 sa ↑ 94) C <sub>max</sub> : ↑ 77% (↑ 53 sa ↑ 104) C <sub>min</sub> : ↑ 121% (↑ 100 sa ↑ 143)	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' velpatasvir u voxilaprevir fil-plażma. L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	L-interazzjoni giet studjata biss ma' sofosbuvir/velpatasvir.  Mistenni: Voxilaprevir:↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10) GS-331007 <sup>1</sup> : AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Emtricitabine:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45)  C<sub>min</sub>: ↔</p>	
<p><b>Antibijotiċi</b></p>		
<p>Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)</p>	<p>Clarithromycin:  AUC: ↓ 39% (↓ 30 sa ↓ 46)  C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15 sa ↓ 35)  Clarithromycin 14-hydroxymetabolite:  AUC: ↑ 34% (↑ 18 sa ↑ 53)  C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32 sa ↑ 69)  Efavirenz:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3 sa ↑ 19)  (Induzzjoni ta' CYP3A4)  Ir-raxx żviluppa f'46% tal-voluntiera mhux infettati li kienu qed jirċievu efavirenz u clarithromycin.</p>	<p>Is-sinifikat kliniku ta' dawn il-bidliet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma mhux magħruf. Alternattivi għal clarithromycin (eż. azithromycin) jistgħu jiġu kkunsidrati. Antibijotiċi makrolidi oħra, bħal erythromycin, ma għewx studjati f'kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.</p>
<p>Clarithromycin/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	
<p>Clarithromycin/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	
<p><b>Antimikobatterjali</b></p>		
<p>Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Rifabutin:  AUC: ↓ 38% (↓ 28 sa ↓ 47)  C<sub>max</sub>: ↓ 32% (↓ 15 sa ↓ 46)  C<sub>min</sub>: ↓ 45% (↓ 31 sa ↓ 56)  Efavirenz:  AUC: ↔</p>	<p>Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Wieħed għandu jikkunsidra li jirdoppja d-doża ta' rifabutin fi trattamenti fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-gimgha f'kombinazzjoni ma'</p>

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 12% (↓ 24 sa ↑ 1) (Induzzjoni ta' CYP3A4)</p>	<p>efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma' ġie evalwat adegwament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).</p>
<p>Rifabutin/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma' ġietx studjata.</p>	<p>individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).</p>
<p>Rifabutin/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma' ġietx studjata.</p>	<p>individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).</p>
<p>Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 sa ↓ 36) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 11 sa ↓ 28) C<sub>min</sub>: ↓ 32% (↓ 15 sa ↓ 46) (Induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6)</p>	<p>Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittiehed ma' rifampicin f'pazjenti li jiżnu 50 kg jew iktar, 200 mg/jum (total ta' 800 mg) addizzjonali ta' efavirenz jistgħu jipprovdu esponiment simili għal doża ta' kuljum ta' efavirenz ta' 600 mg meta jittiehrd mingħajr rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma' ġie evalwat adegwament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).</p>
<p>Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)</p>	<p>Rifampicin: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma' ġie evalwat adegwament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).</p>
<p>Rifampicin/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma' ġietx studjata.</p>	<p>L-ebda aġġustament tad-doża ta' rifampicin mhu rakkomandat meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.</p>
<p><b>Antifungali</b></p>		
<p>Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 sa ↓ 53) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 20 sa ↓ 51) C<sub>min</sub>: ↓ 44% (↓ 27 sa ↓ 58) (tnaqqs fil-koncentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4) Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 sa ↓ 55) C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12 sa ↓ 55)</p>	<p>Billi ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal itraconazole meta jintuża ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, trattament antifungali alternattiv għandu jiġi kkunsidrat.</p>

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 43% (↓ 18 sa ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Itraconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Itraconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Posaconazole/Efavirenz (-/ 400 mg q.d.)	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C <sub>max</sub> : ↓ 45% (Induzzjoni ta' UDP-G)	L-użu fl-istess hin ta' posaconazole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat hliet jekk il-benefiċċju lill-pazjent jegħleb ir-riskju.
Posaconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Posaconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% (inibizzjoni kompetittiv ta' metabolizmu ossidattiv) L-ghoti fl-istess hin ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).	Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel; għaldaqstant, voriconazole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandhomx jingħataw flimkien.
Voriconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Voriconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>Mediċini kontra l-malarja</b>		
Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 doži ta' 4 pilloli kull waħfa fuq 3 ijiem/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihydroartemisinin (metabolit attiv): AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38%	Billi konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis tal-effikaċja kontra l-malarja, il-kawtela hi rakkomandata meta l-pilloli efavirenz/emtricitabine/tenofovir



<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)</p>	<p>disoproxil u artemether/lumefantrine jingħataw flimkien.</p>
<p>Artemether/Lumefantrine/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma għietx studjata.</p>	
<p>Artemether/Lumefantrine/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma għietx studjata.</p>	
<p>Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (250/100 mg doża waħda/600 mg q.d.)</p>	<p>Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 sa ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 sa ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 sa ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	<p>L-ghoti fl-istess hin ta' atovaquone/proguanil ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat.</p>
<p>Atovaquone u proguanil hydrochloride/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma għietx studjata.</p>	
<p>Atovaquone u proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma għietx studjata.</p>	
<p><b>ANTIKONVULSIVI</b></p>		
<p>Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 sa ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15 sa ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24 sa ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 sa ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15 sa ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41 sa ↓ 53) (tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta')</p>	<p>Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għall-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' carbamazepine. Mediċina alternattiva kontra l-konvulzjoni għandha tiġi kkunsidrata. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku.</p>

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6) L-ġhoti flimkien ta' dozi oġhla ta' efavirenz jew carbamazepine ma ġieix studjati.	
Carbamazepine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi ta' CYP450	L-interazzjoni ma ġietx studjata ma' efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Hemm potenzjal għal tnaqqis jew żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra fil-plażma, li huma sottostrati ta' isoenzimi ta' CYP450 ma' efavirenz.	Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħata fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun substrat ta' isoenzimi ta' CYP450, għandu jsir monitoraġġ perijodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Valproic acid/Efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	L-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz. Dejta limitata tissuġġerixxi li m'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' valproic acid.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u valproic acid jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kontroll ta' aċċessjonijiet.
Valproic acid/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin jitnehhew esklussivament mhux mibdula fl-awrina u	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u vigabatrin jew gabapentin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja perċentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	mhumix probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi ta' eliminazzjoni bħal efavirenz.	
Vigabatrin/Emtricitabine Gabapentin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>MEDIĊINI KONTRA T-TAGĦQID TAD-DEMM</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol potenzjalment jiżdedu jew jitnaqqsu minn efavirenz.	Aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol jista' jkun mehtieġ meta jinghata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<b>Inibituri Selettivi tal-Assorbiment mill-Ġdid ta' Serotonin (selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs))</b>		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 sa ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 sa ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 sa ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 sa ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Meta jinghata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, židiet fid-doża ta' sertraline għandhom jiġu ggwidati mir-rispons kliniku.
Sertraline/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Sertraline/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u paroxetine jistgħu jinghataw flimkien minghajr aġġustament fid-doża.

<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
	C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	
Paroxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Billi fluoxetine għandu profil metaboliku simili għal paroxetine, jiġifieri effett inibitorju qawwi fuq CYP2D6, huwa mistenni nuqqas simili ta' interazzjoni għal fluoxetine.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u fluoxetine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Fluoxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fluoxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>Inibitur tal-assorbiment mill-ġdid ta' norepinephrine u dopamine</b>		
Bupropion/Efavirenz [150 mg doża waħda (mediċina li tintreha b'mod sostnut)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 sa ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 sa ↑ 80) (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-dożaġġ ta' bupropion għandhom jiġu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ għal efavirenz.
Bupropion/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>SUSTANZI KARDJOVASKULARI</b>		
<b>Imblokkaturi tal-Kanal tal-Kalċju</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 sa ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 sa ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 sa ↓ 75) Desacetyl diltiazem:	Aġġustament fid-doża ta' diltiazem meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi ggwidat mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem).

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>AUC: ↓ 75% (↓ 59 sa ↓ 84)  C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 sa ↓ 69)  C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 sa ↓ 75)  N-monodesmethyl diltiazem:  AUC: ↓ 37% (↓ 17 sa ↓ 52)  C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 sa ↓ 44)  C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 sa ↓ 52)  Efavirenz:  AUC: ↑ 11% (↑ 5 sa ↑ 18)  C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 sa ↑ 26)  C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 sa ↑ 26)  (Induzzjoni ta' CYP3A4)  Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament sinifikanti.</p>	
Diltiazem/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali tal-kalċju li jkun sottostrat ta' enzima ta' CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-imblokkatur tal-kanali tal- kalċju.	Aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju meta jingħataw fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju).

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
<p><b>PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI</b></p>		
<p><b>Inibituri ta' HMG Co-A Reductase</b></p>		
<p>Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 sa ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 sa ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 sa ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 sa ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 sa ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 sa ↓ 51) Inibituri ta' HMG Co-A reductase totali attivi: AUC: ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 sa ↓ 26)</p>	<p>Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu mehtieġa aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatin meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal atorvastatin).</p>
<p>Atorvastatin/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma' gietx studjata.</p>	
<p>Atorvastatin/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma' gietx studjata.</p>	
<p>Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 sa ↓ 57) C<sub>max</sub>: ↓ 18% (↓ 59 sa ↑ 12)</p>	<p>Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu mehtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal pravastatin).</p>
<p>Pravastatin/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma' gietx studjata.</p>	
<p>Pravastatin/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma' gietx studjata.</p>	
<p>Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)</p>	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 sa ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63 sa ↓ 79) Simvastatin acid: AUC: ↓ 58% (↓ 39 sa ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32 sa ↓ 58) Inibituri ta' HMG Co-A reductase totali attivi: AUC: ↓ 60% (↓ 52 sa ↓ 68)</p>	<p>Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu mehtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin).</p>

Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina  Bidla medja percentwali fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli  (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 sa ↓ 78) (Induzzjoni ta' CYP3A4) L-ghoti flimkien ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwawx il-valuri tal-AUC jew tas-C <sub>max</sub> ta' efavirenz.	
Simvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Rosuvastatin fil-biċċa l-kbira tiegħu jitneħħa mhux mibdul permezz tal-ippurgar, u għalhekk interazzjoni ma' efavirenz mhijiex mistennija.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u rosuvastatin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Rosuvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>KONTRAĊETTIVI ORMONALI</b>		
Orali: Ethinylloestradiol+Norgestimate/Efavirenz (0.035 mg + 0.25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylloestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 sa ↓ 25) Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 sa ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 sa ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 sa ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 sa ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 sa	Metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera għandu jintuża flimkien ma' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 sa ↓ 90) (induzzjoni ta' metabolizmu) Efavirenz: l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-effetti mhux magħruf.</p>	
<p>Ethinylestradiol/Tenofovir disoproxil (-/ 245 mg q.d.)</p>	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
<p>Norgestimate/Ethinylestradiol/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	
<p>Injezzjoni: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (Doża waħda DMPA IM ta' 150 mg)</p>	<p>Fi studju li dam 3 xhur dwar l-interazzjoni tal-mediċina, ma nstabu l-ebda differenzi sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi ta' MPA bejn pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretrovirali li fiha efavirenz u pazjenti li ma jirċievu l-ebda terapija antiretrovirali. Instabu riżultati simili minn investigaturi oħrajn, għalkemm il-livelli fil-plażma ta' MPA kienu iktar varjabbli fit-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-livelli ta' progesterone fil-plażma għal pazjenti li kienu qed jirċievu efavirenz u DMPA baqgħu baxxi u konsistenti bit-trażżin tal-ovulazzjoni.</p>	<p>Minhabba l-informazzjoni limitata disponibbli, metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera irid jintuża flimkien ma' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).</p>
<p>DMPA/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p>	



<b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b>  <b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b>  <b>(mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
DMPA/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	Tnaqqis fl-espożizzjoni ta' etonogestrel jista' jkun mistenni (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' kontraċettivi li ma hadmux b'etonogestrel f'pazjenti esposti ghal efavirenz.	Metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera ghandu jintuża flimkien ma' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Etonogestrel/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Immunosoppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. ↓ espożizzjoni tal-immunosoppressant tista' tkun mistennija (induzzjoni ta' CYP3A4). Dawn l-immunosoppressanti mhuwiex antiċipati li ser ikollhom impatt fuq l-espożizzjoni ta' efavirenz.	Tnaqqis fid-doża tal-immunosoppressant tista' tkun meħtieġa. Hu rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-koncentrazzjonijiet tal-immunosoppressant ghal mill-inqas ġimagħtejn (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta jkun hemm bidu jew waqfien ta' trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>24h</sub> : ↔	
<b>OPIOIDS</b>		
Methadone/Efavirenz (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 sa ↓ 66)	L-ghoti konkomitanti ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ghandu jiġi evitat

<p><b>Prodott mediċinali skont iż-żoni terapewtiċi</b></p>	<p><b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b></p> <p><b>Bidla medja percentwali fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli</b></p> <p><b>(mekkaniżmu)</b></p>	<p><b>Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b></p>
	<p>C<sub>max</sub>: ↓ 45% (↓ 25 sa ↓ 59) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Fi studju dwar dawk li jużaw id-drogi ġol-vini, l-ġhoti flimkien ta' efavirenz ma' methadone irriżulta fi tnaqqis fil-livelli ta' methadone fil-plażma u sinjali ta' meta wieħed jieqaf l-mediċina (withdrawal) ta' opiate. Id-doża tal-methadone żdiedet b' medja ta' 22% biex ittaffi s- sintomi ta' meta wieħed jieqaf l-mediċina.</p>	<p>minhabba r-riskju ta' titwil ta' QTc (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Methadone/Tenofovir disoproxil (40 – 110 mg q.d./ 245 mg q.d.)</p>	<p>Methadone: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	
<p>Methadone/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma' ġietx studjata.</p>	
<p>Buprenorphine/naloxone/Efavirenz</p>	<p>Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.</p>	<p>Minkejja t-tnaqqis fl-espożizzjoni ta' buprenorphine, l-ebda pazjenti ma wrew sintomi ta' effetti ta' meta tiegħ ta' l-mediċina. Aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jista' ma jkunx meħtieġ meta jingħata flimkien ma'</p>
<p>Buprenorphine/naloxone/Emtricitabine</p>	<p>L-interazzjoni ma' ġietx studjata.</p>	<p>efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.</p>
<p>Buprenorphine/naloxone/Tenofovir disoproxil</p>	<p>L-interazzjoni ma' ġietx studjata.</p>	

<sup>1</sup> Il -metabolit predominanti ta' sofosbuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

Studji mwettqa ma' prodotti mediċinali oħrajn

Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta efavirenz ingħata ma' azithromycin, cetirizine, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudine, aluminium/magnesium

hydroxide antacids, famotidine jew fluconazole. Il-potenzjal għal interazzjonijiet ma' efavirenz u antifungali azole oħrajn, bħal ketoconazole, ma ġiex studjat.

Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta emtricitabine ngħata ma' stavudine, zidovudine jew famciclovir. Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ngħata fl-istess hin ma' emtricitabine, jew ribavirin.

#### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

Nisa li jistgħu johorġu tqal (ara hawn taht u sezzjoni 5.3)

It-tqala għandha tiġi evitata f'nisa li jkunu qed jirċievu disoproxil efavirenz/emtricitabine/tenofovir. Nisa li jistgħu johorġu tqal għandu jsirillhom test tat-tqala qabel jinbeda efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Kontraċezzjoni barriera għandha dejjem tintuża flimkien ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni (pereżempju, kontraċettivi orali jew ormonali, ara sezzjoni 4.5) waqt it-terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Minhabba l-half-life twila ta' efavirenz, huwa rikkmandat l-użu ta' miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati għal 12-il ġimgħa wara t-twaqqif ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Tqala

*Efavirenz:* Kien hemm seba' rapporti retrospettivi ta' sejbiet konsistenti ma' difetti fit-tubu newrali, inkluż meningomyelocoele, kollha f'ommijiet esposti għal korsijiet li kien fihom efavirenz (eskluż kwalunkwe pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz) fl-ewwel trimestru. Żewġ każijiet addizzjonali (1 prospettiv u 1 retrospettiv) li jinkludu avvenimenti konsistenti ma' difetti tat-tubu newrali, ġew irrappurtati bil-pillola ta' kombinazzjoni fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil. Ma ġiex stabbilita relazzjoni kawżali ta' dawn l-avvenimenti mal-użu ta' efavirenz, u denominatur mhux magħruf. Minhabba li difetti fit-tubu newrali jseħħu fl-ewwel 4 ġimgħat tal-iżvilupp tal-fetu (meta t-tubi newrali jkunu ssiġillati), 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, Antiretroviral Pregnancy Registry) irċieva rapporti prospettivi ta' 904 tqaliet b'espożizzjoni tal-ewwel trimestru għal korsijiet li fihom efavirenz, li rriżultaw f'766 twelid haj. Wild wiehed ġie rrapportat li għandu difett fit-tubu newrali, u l-frekwenza u t-tendenza tad-difetti oħrajn tat-twelid 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 ġenerali tvarja minn 0.5–1 każ f'kull 1,000 twelid haj.

Formazzjoni difettuża ġiet osservata f'feti ta' xadini kkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

*Emtricitabine u tenofovir disoproxil:* Ammont kbir ta' dejta dwar l-użu waqt it-tqala (aktar minn 1,000 riżultat ta' tqala) juri li m'hemm l-ebda effett ta' formazzjoni difettuża jew effetti tossiċi fil-fetu/tarbija tat-twelid assoċjati ma' emtricitabine u tenofovir disoproxil. Studji f'animali b'emtricitabine u tenofovir disoproxil ma jurux effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

Treddigh

Intwera li efavirenz, emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta'

twelid/trabi. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għalhekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jintużaw waqt it-treddiġh.

Bħala regola ġenerali, huwa rakkomandat li ommijiet infettati bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw li jgħaddu HIV lit-tarbija.

### Fertilità

L-ebda dejta mill-bniedem dwar l-effetti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir mhi disponibbli. Studji f'animali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn efavirenz, emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu waqt trattament b'efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ġie rrapportat sturdament. Efavirenz jista' jikkaguna wkoll konċentrazzjoni mxekkla u/jew sonnolenza. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati li jekk jesperjenzaw dawn is-sintomi, huma għandhom jevitaw attivitajiet potenzjalment perikolużi bħal sewqan u thaddim ta' magni.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-kombinazzjoni ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ġiet studjata f'460 pazjent jew bħala l-pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa waħda ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (studju AI266073) jew bħala l-prodotti tal-komponenti (studju GS-01-934). Ir-reazzjonijiet avversi kienu ġeneralment konsistenti ma' dawk li ġew osservati fl-istudji ta' qabel tal-komponenti individwali. L-iktar reazzjonijiet avversi li kienu rrapportati b'mod frekwenti u li kienu kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment relatati ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fost pazjenti li kienu ttrattati għal sa 48 ġimgħa fi studju AI266073 kienu disturbi psikjatriċi (16%), disturbi fis-sistema nervuża (13%), u disturbi gastrointestinali (7%).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme; reazzjonijiet avversi newropsikjatriċi (li jinkludu depressjoni severa, mewt permezz ta' suwiċidju, imġiba qisha ta' persuna bi psikożi, aċċessjonijiet); avvenimenti epatiċi severi; pankreatite u aċidożi lattika (li kultant kienu fatali) ġew irrappurtati.

Avvenimenti rari ta' indeboliment tal-kliwi, insuffiċjenza renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (li tinkludi s-sindrome ta' Fanconi) li xi kultant iwasslu għal anormalitajiet fl-għadam (b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu wkoll irrappurtati. Monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi hu rakkomandat għal pazjenti li jkunu qed jirċievu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

It-twaqqif tat-terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV jista' jkun assoċjat ma' taħrix sever u akut tal-epatite (ara sezzjoni 4.4).

L-għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mal-ikel jista' jżid l-espożizzjoni għal efavirenz u jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

#### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studju kliniku u l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'terapija antiretrovirali kombinata huma elenkati f'Tabella 2 hawn taht bis-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem, frekwenza u l-komponent(i) ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil li għalihom ir-reazzjonijiet avversi huma attribwibbli.

F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ) jew rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ).

*Reazzjonijiet avversi assoċjati mal-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil:*

Ir-reazzjonijiet avversi li żviluppaw mill-kura li huma kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment marbuta ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil rappurtati fi studju A1266073 (fuq perjodu ta' 48 ġimgħa; n=203), li ma ġewx assoċjati ma' wiehed mill-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, jinkludu:

- Komuni: – anoreksja
- Mhux komuni: – ħalq xott  
– diskors ma jiftiehemx  
– żieda fl-aptit  
– tnaqqis fil-libido  
– majalġja

**Tabella 2: Reazzjonijiet avversi assoċjati ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil elenkati skont il-komponent(i) ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil li għalihom ir-reazzjonijiet avversi huma attribwibbli**

	<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</i>			
Komuni		newtropenija	
Mhux komuni		anemija <sup>1</sup>	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Komuni		reazzjoni allergika	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>			
Komuni hafna			ipofosfatemija <sup>2</sup>
Komuni	ipertrigliceridemija <sup>3</sup>	iperglicemija, ipertrigliceridemija	
Mhux komuni	iperkolesterolemija <sup>3</sup>		ipokalemija <sup>2</sup>
Rari			aċidożi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>			
Komuni	depressjoni (severa f' 1.6%) <sup>3</sup> , ansjetà <sup>3</sup> , ħolm anormali <sup>3</sup> , nuqqas ta' rqad <sup>3</sup>	ħolm anormali, insomnja	
Mhux komuni	attentat ta' suwiċidju <sup>3</sup> , ideat dwar suwiċidju <sup>3</sup> , psikożi <sup>3</sup> , manija <sup>3</sup> , paranojja <sup>3</sup> , allucinazzjoni <sup>3</sup> , burdata ewforika <sup>3</sup> , labilità tal- affett <sup>3</sup> , stat konfużjonali <sup>3</sup> , aggressjoni <sup>3</sup> , katatonja <sup>3</sup>		
Rari	suwiċidju komplut <sup>3,4</sup> , delużjoni <sup>3,4</sup> , newrozi <sup>3,4</sup>		

<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>			
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>			
Komuni ħafna		uġiġħ ta' ras	sturdament
Komuni	disturbi ċerebrali tal-koordinazzjoni u tal-bilanċ <sup>3</sup> sonnolenza (2.0%) <sup>3</sup> , uġiġħ ta' ras (5.7%) <sup>3</sup> , disturb fl-attenzjoni (3.6%) <sup>3</sup> , sturdament (8.5%) <sup>3</sup>	sturdament	uġiġħ ta' ras
Mhux komuni	aċċessjonijiet <sup>3</sup> , amnesija <sup>3</sup> , ħsibijiet anormali <sup>3</sup> , atassija <sup>3</sup> , koordinazzjoni anormali <sup>3</sup> , aġitazzjoni <sup>3</sup> , roġħda		
<i>Disturbi fl-ghajnejn:</i>			
Mhux komuni	vista mċajpra		
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>			
Mhux komuni	tinnite, vertigini		
<i>Disturbi vaskulari:</i>			
Mhux komuni	fwawar		
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>			
Komuni ħafna		dijarea, dardir	dijarea rimettar, uġiġħ addominali, dardir
Komuni	dijarea rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dardir	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiġħ addominali, dispepsja	uġiġħ addominali, distensjoni addominali, gass
Mhux komuni	pankreatite		pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>			
Komuni	żieda f'aspartate aminotransferase (AST), żieda f'alanine aminotransferase (ALT), żieda f'gamma-glutamyltransferase (GGT)	żieda f'AST fis-serum u/jew żieda f'ALT fis-serum, iperbilirubinemija	żieda fit-transaminases
Mhux komuni	epatite akuta		
Rari	insuffiċjenza epatika <sup>3,4</sup>		steatozi epatika, epatite

	<b>Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil</b>		
	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</i>			
Komuni hafna	raxx (moderat-sever, 11.6%, il-gradi kollha, 18%) <sup>3</sup>		raxx
Komuni	ħakk	raxx vesikulobolluż, raxx pustulari, raxx makulopapulari, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) <sup>1</sup>	
Mhux komuni	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme <sup>3</sup> , raxx sever (<1%)	aŋġjoedema <sup>4</sup>	
Rari	dermatite fotoallergika		aŋġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>			
Komuni hafna		creatine kinase għolja	
Mhux komuni			rabdomijoliżi <sup>2</sup> , dgħufija fil-muskoli <sup>2</sup>
Rari			osteomalaċċja (li tidher bħala wġiġħ fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) <sup>2,4</sup> , mijopatija <sup>2</sup>
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija:</i>			
Mhux komuni		żieda fil-kreatinina, proteinurja, tubulopatija renali prossimali li tinkludi s-sindromu ta' Fanconi	
Rari			insuffiċjenza tal-kliewi (akuta u kronika), nekrozi tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite akuta interstizjali) <sup>4</sup> , dijabete insipidus nefrogenika
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>			
Mhux komuni	ġinekomastija		
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>			
Komuni hafna			astenja
Komuni	għeja	uġiġħ, astenja	

<sup>1</sup> L-anemija kienet komuni u t-tibdil fil-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni hafna meta emtricitabine ingħata lil pazjenti pedjatriċi.

<sup>2</sup> Din ir-reazzjoni avversa tista' sseħħ bħala konsegwenza ta' tubulopatija renali prossimali. Mhijiex ikkunsidrata li hi assoċjata b'mod kawżali ma' tenofovir disoproxil fl-assenza ta' din il-kundizzjoni.

<sup>3</sup> Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

<sup>4</sup> Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqeghid fis-suq għal efavirenz, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmata mill-kalkulazzjoni statistika

bbażata fuq in-numru totali ta' pazjenti ttrattati b'efavirenz fl-istudji kliniċi (n = 3,969) jew esposti għal emtricitabine fi studji kliniċi kkontrollati randomised (n = 1,563) jew esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniċi kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

*Raxx:* Fi studji kliniċi ta' efavirenz, ir-raxxijiet kienu ġeneralment eruzzjonijiet tal-ġilda makulopapulari ħfief sa moderati li seħħew fi żmien l-ewwel ġimagħtejn mill-bidu tat-terapija b'efavirenz. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti r-raxx irrisolva fi żmien xahar bi tkompliġa tat-terapija b'efavirenz. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jista' jerga' jinbeda f'pazjenti li jkunu interrompew it-terapija minħabba raxx. Użu ta' antistamini adattati u/jew kortikosteroidi huwa rikkmandat meta jerga' jinbeda efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

*Sintomi psikjatriċi:* Pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi jidher li huma f'riskju akbar ta' reazzjonijiet avversi psikjatriċi serji elenkati fil-kolonna ta' efavirenz f'Tabella 2.

*Sintomi tas-sistema nervuża:* Sintomi tas-sistema nervuża huma komuni b'efavirenz, wieħed mill-komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Fi studji kliniċi kkontrollati ta' efavirenz, sintomi fis-sistema nervuża ta' intensità minn moderata sa severa affettwaw lil 19% (severi 2%) tal-pazjenti, u 2% tal-pazjenti waqqfu t-terapija minħabba dawn is-sintomi. Huma s-soltu jibdeu matul l-ewwel jum jew jumejn ta' terapija b'efavirenz u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Huma jistgħu jseħħu aktar frekwentement meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittiehed fl-istess ħin mal-ikliet possibbilment minħabba livelli oġġla ta' efavirenz fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Dożaġġ fil-ħin tal-irqad jidher li jtejjeb it-tollerabilità ta' dawn is-sintomi (ara sezzjoni 4.2).

*Insuffiċjenza epatika b'efavirenz:* Insuffiċjenza epatika, li tinkludi każijiet f'pazjenti li ma kellhomx mard epatiku diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju identifikabbli, kif irrappurtata wara t-tqegħid fis-suq, kienet kultant ikkaratterizzata minn kors fulminanti, li f'xi każijiet wassal għal trapjant jew mewt.

*Indeboliment renali:* Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jista' jikkawża hsara renali, is-sorveljanza tal-funzjoni renali hi rakkomandata (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8 Sommarju tal-profil tas-sigurtà). Tubulopatija renali prossimali ġeneralment fieqet jew marret għall-aħjar wara t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina m'għaddietx kompletament minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linja bażi, mard tal-HIV li jkun fi stadju avanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossiċi fl-istess ħin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

*Aċidożi lattika:* Kienu rrapportati każijiet ta' aċidożi lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretrovirali oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippredisponu bħal indeboliment sever tal-fwied (CPT, Klassi C) (ara sezzjoni 4.3), jew pazjenti li jirċievu mediċini fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidożi lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidożi lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

*Parametri metabolici:* Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glucose fid-demm jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

*Sindromu tal-Attivazzjoni Immunitarja mill-Ġdid:* F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew residwi opportunistiċi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu tagħhom hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).



*Osteonekrozi:* Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrozi, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju generalment rikonoxxuti, mard avvanzat tal-HIV jew esponiment fuq tul ta' żmien għal CART. Il-frekwenza ta' dan mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

M'hemmx biżżejjed informazzjoni għal tfal ta' taħt it-18-il sena. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

*Anzjani:* efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma kienx studjat f'pazjenti li kellhom iżjed minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.2).

*Pazjenti b'indeboliment renali:* Billi tenofovir disoproxil jista' jikkawża tossiċità renali, sorveljanza mill-qrib tal-funzjoni renali hi rakkomandata fi kwalunkwe pazjent b'indeboliment renali ħafif ittrattat b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.2).

*Pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV jew HCV:* Numru limitat biss ta' pazjenti kienu ko-infettati bl-HBV (n = 13) jew bl-HCV (n = 26) fi studju GS-01-934. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil Mylan f'pazjenti ko-infettati bl-HIV/HBV jew bl-HIV/HCV kien jixbah lil dak osservat f'pazjenti infettati bl-HIV mingħajr ko-infezzjoni. Madankollu, kif inhu mistenni f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, židiet f'AST u ALT seħhew aktar frekwentement milli fil-popolazzjoni ġenerali infettata bl-HIV.

*Tahrix tal-epatite wara twaqqif tat-trattament:* F'pazjenti infettati bl-HIV ko-infettati bl-HBV, evidenza ta' epatite klinika u tal-laboratorju tista' sseħh wara twaqqif tat-trattament (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 tal-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 aċċidentalment haċu 600 mg efavirenz darbtejn kuljum irrappurtaw židiet fis-sintomi tas-sistema nervuża. Pazjent esperjenza kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli.

Jekk tittiehed doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ssorveljat għal evidenza ta' tossiċità (ara sezzjoni 4.8) u jiġi applikat trattament ta' sostenn standard kif meħtieġ.

Jista' jintuża l-għoti ta' faħam attiv biex jgħin fit-tneħħija ta' efavirenz mhux assorbit. Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'efavirenz. Peress li efavirenz jeħel ħafna mal-proteini tad-demem, dijalisi x'aktarx li ma tneħħix kwantitajiet sinifikattivi minnu mid-demem.

Sa 30% tad-doża ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doża ta' tenofovir tista' titneħħa permezz ta' emodijalisi. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitneħħew permezz ta' dijalisi peritoneali.

## 5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

### 5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, antivirali għat-trattament ta' infezzjonijiet, kombinazzjonijiet tal-HIV, Kodiċi ATC: J05AR06.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Efavirenz huwa NNRTI ta' HIV-1. Efavirenz jinibixxi b'mod mhux kompetittiv HIV-1 reverse transcriptase (RT) u ma jinibixxix b'mod sinifikanti human immunodeficiency virus-2 (HIV-2) RT jew cellular deoxyribonucleic acid (DNA) polymerases ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ , u  $\delta$ ). Emtricitabine huwa nucleoside analogue ta' cytidine. Tenofovir disoproxil jinbidel *in vivo* għal tenofovir, analogue ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) ta' adenosine monophosphate.

Emtricitabine u tenofovir huma fosforilati minn enzimi ċellulari sabiex jiffurmaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* urew li kemm emtricitabine u tenofovir jistgħu jkunu phosphorylated b'mod sħiħ meta kkombinati flimkien fiċ-ċelluli. Emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate jinibixxu HIV-1 reverse transcriptase b'mod kompetittiv, u dan jirriżulta f' terminazzjoni tal-katina tad-DNA.

Kemm emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate huma inibituri dgħajfa ta' polymerases tad-DNA tal-mammali u ma kien hemm ebda evidenza ta' tossiċità għal mitokondrija *in vitro u in vivo*.

#### Elettrofizjologija tal-Qalb

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi studju *crossover* dwar QT bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod pożittiv u bi placebo, b'sekwenza waħda fissa ta' 3 perjodi, bi 3 trattamenti fi 58 individwu f'saħħtu imtejba għal polimorfizmi ta' CYP2B6. Is- $C_{max}$  medja ta' efavirenz f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 \*6/\*6 wara l-ghoti ta' doża ta' 600 mg kuljum għal 14-il ġurnata kienet 2.25 darba s- $C_{max}$  medja osservata f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 \*1/\*1. Ġiet osservata relazzjoni pożittiva bejn il-koncentrazzjoni ta' efavirenz u titwil ta' QTc. Abbażi tar-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni u QTc, it-titwil medju ta' QTc u l-ghola livell tal-interval ta' kunfidenza ta' 90% tiegħu huma ta' 8.7 ms u 11.3 ms f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 \*6/\*6 wara l-ghoti ta' doża ta' 600 mg kuljum għal 14-il ġurnata (ara sezzjoni 4.5).

#### Attività antivirali *in vitro*

Efavirenz wera attività antivirali kontra hafna mill-iżolati non-clade B (subtipi A, AE, AG, C, D, F, G, J, u N) iżda ma naqqasx l-attività antivirali kontra l-virusijiet ta' grupp O. Emtricitabine wera attività antivirali kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, u G. Tenofovir wera attività antivirali kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, u O. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir urew attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 u attività antivirali kontra HBV.

Fi studji ta' kombinazzjoni li jevalwaw l-attività antivirali *in vitro* ta' efavirenz u emtricitabine flimkien, efavirenz u tenofovir flimkien, u emtricitabine u tenofovir flimkien, ġew osservati effetti antivirali addittivi ma' dawk sinergistiċi.

#### Reżistenza

Ir-reżistenza għal efavirenz tista' tkun magħzula *in vitro* rriżultat f'sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku singolu jew aktar minn wieħed f'HIV-1 RT, inkluż L100I, V108I, V179D, u Y181C. K103N kienet l-aktar sostituzzjoni RT osservata b'mod frekwenti f'iżolati virali minn pazjenti li esperjenzaw rikaduta fl-ghadd virali matul l-istudji kliniċi ta' efavirenz. Sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 jew 225 ġew osservati wkoll, madankollu fi frekwenzi aktar baxxi, u spiss biss f'kombinazzjoni ma' K103N. Profili ta' kross-reżistenza għal

efavirenz, nevirapine u delavirdine *in vitro* wrew li s-sostituzzjoni K103N taghti nuqqas ta' suxxettibbiltà għat-tliet NNRTIs kollha.

Il-potenzjal għal kross-reżistenza bejn efavirenz u NRTIs huwa wiehed baxx minhabba s-siti differenti ta' twaħħil fuq il-mira u l-mekkanizmu ta' azzjoni. Il-potenzjal għal kross-reżistenza bejn efavirenz u PIs huwa wiehed baxx minhabba l-miri differenti tal-enzimi involuti.

Reżistenza għal emtricitabine jew tenofovir intweriet *in vitro* f'xi pazjenti infettati bl-HIV-1 minhabba l-iżvilupp ta' sostituzzjoni ta' M184V jew M184I f'RT b'sostituzzjoni ta' emtricitabine jew ta' K65R f'RT b'tenofovir disoproxil. Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184V/I kienu kross-reżistenti għal lamivudine, madankollu żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir disoproxil u zidovudine. Il-mutazzjoni K65R tista' tkun magħżula wkoll b'abacavir jew didanosine u tirriżulta f'suxxettibbiltà mnaqqa għal dawn is-sustanzi flimkien ma' lamivudine, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f'pazjenti bl-HIV-1 li għandhom mutazzjoni K65R. Kemm il-mutazzjoni ta' K65R kif ukoll ta' M184V/I jibqgħ suxxettibbli għal kollox għal efavirenz. Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 RT intgħażlet minn tenofovir disoproxil u tirriżulta f'suxxettibbiltà mnaqqa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, lamivudine u tenofovir disoproxil.

Pazjenti b'HIV-1 li jesprimu tliet mutazzjonijiet analogue assoċjati ta' thymidine (TAMs) jew aktar inkluż jew sostituzzjoni M41L jew L210W f'RT, urew suxxettibbiltà mnaqqa għal tenofovir disoproxil.

*Reżistenza in vivo (pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament antiretrovirali qabel):* Fi studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa ta' 144 ġimġha (GS-01-934) f'pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament antiretrovirali qabel, fejn efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil intużaw bħala formulazzjonijiet individwali (jew bħala efavirenz u l-kombinazzjoni fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil minn ġimġha 96 sa 144), il-genotyping sar fuq iżolati ta' HIV-1 fil-plażma mill-pazjenti kollha b'HIV RNA kkonfermat ta' > 400 kopja/ml f'ġimġha 144 jew twaqif kmieni tal-medicina studjata (ara sezzjoni dwar l-*Esperjenza Klinika*). F'ġimġha 144:

- Il-mutazzjoni M184V/I żviluppat fi 2/19 (10.5%) iżolati analizzati minn pazjenti fil-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil u f'10/29 (34.5%) iżolati analizzati mill-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine (valur p < 0.05, it-Test Eżatt ta' Fisher li qabbel il-grupp ta' emtricitabine + tenofovir disoproxil mal-grupp ta' lamivudine/zidovudine fost il-pazjenti kollha).
- L-ebda virus li kien analizzat ma kien fih il-mutazzjoni K65R jew K70E.
- Ir-reżistenza ġenotipika għal efavirenz, l-aktar il-mutazzjoni K103N, żviluppat f'virus fi 13/19 (68%) tal-pazjenti fil-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil, u f'virus f'21/29 (72%) tal-pazjenti fil-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine. Sommarju tal-iżvilupp tar-reżistenza tal-mutazzjoni qed jintwera f'(Tabella 3).

**Tabella 3: Żvilupp tar-reżistenza fl-istudju GS-01-934 sa ġimġha 144**

	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil (N = 244)		Efavirenz + lamivudine/zidovudine (N = 243)	
Analizi tar-reżistenza sa ġimġha 144		19		31
Ġenotipi fuq it-terapija	19	(100%)	29	(100%)
Reżistenza għal efavirenz <sup>1</sup>	13	(68%)	21	
K103N	8	(42%)	18*	(72%)
K101E	3	(16%)	3	(62%)
G190A/S	2	(10.5%)	4	(10%)
Y188C/H	1	(5%)	2	(14%)
V108I	1	(5%)	1	(7%)
P225H	0	(68%)	2	(3%)
M184V/I	2	(10.5%)	10*	(34.5%)

	<b>Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil</b> (N = 244)	<b>Efavirenz + lamivudine/zidovudine</b> (N = 243)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs <sup>2</sup>	0	2 (7%)

\* valur  $p < 0.05$ , il-Fisher's Exact test li jqabbel il-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil mal-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine fost il-pazjenti kollha.

<sup>1</sup> Mutazzjonijiet oħra tar-reżistenza għal efavirenz kienu jinkludu A98G (n = 1), K103E (n = 1), V179D (n = 1), u M230L (n = 1).

<sup>2</sup> Mutazzjonijiet assoċjati ma' analogi ta' thymidine kienu jinkludu D67N (n = 1) u K70R (n = 1).

Fil-faži estiża b'tikketta mikxufa ta' studju GS-01-934, fejn il-pazjenti rċievew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq stonku vojti, 3 każijiet addizzjonali ta' reżistenza ġew osservati. It-3 pazjenti kollha kienu rċievew kombinazzjoni ta' doża fissa ta' lamivudine u zidovudine u efavirenz għal 144 ġimgħa u mbagħad qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Żewġ pazjenti b'rikaduta viroloġika kkonfermata żviluppaw sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal efavirenz (NNRTI) li jinkludu sostituzzjonijiet K103N, V106V/I/M u Y188Y/C reverse transcriptase f' ġimgħa 240 (96 ġimgħa fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) u ġimgħa 204 (60 ġimgħa fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan). It-tielet pazjent kellu sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal efavirenz (NNRTI) li kienu jeżistu minn qabel u s-sostituzzjoni ta' M184V reverse transcriptase assoċjati ma' reżistenza għal emtricitabine meta daħal fil-faži ta' estensjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u kellu rispons viroloġiku subottimali, u żviluppa sostituzzjonijiet K65K/R, S68N u K70K/E assoċjati ma' reżistenza għal NRTI f' ġimgħa 180 (36 ġimgħa fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan).

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-komponenti individwali għal aktar informazzjoni dwar ir-reżistenza *in vivo* ma' dawn il-prodotti mediċinali.

#### Effikaċja klinika u sigurtà

Fi studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa ta' 144 ġimgħa (GS-01-934) li fih, pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu ħadu trattament antiretrovirali qabel irċievew jew kors ta' darba kuljum ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil jew kombinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine mogħti darbtejn kuljum u efavirenz darba kuljum (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal din il-mediċina). Pazjenti li temmew 144 ġimgħa ta' trattament b'fergħa ta' trattament wieħed jew ieħor fi studju GS-01-934 ingħataw l-għażla li jkomplu f'faži estiża (b'tikketta mikxufa) tal-istudju b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fuq stonku vojti. Tagħrif huwa disponibbli minn 286 pazjent li qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil: 160 kienu rċievew efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil qabel, u 126 kienu rċievew lamivudine/zidovudine u efavirenz qabel. Rati għoljin ta' soppresjoni viroloġika nżammu minn pazjenti miż-żewġ gruppi tat-trattament inizjali li mbagħad irċievew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fil-faži estiża b'tikketta mikxufa tal-istudju. Wara 96 ġimgħa ta' trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA fil-plażma baqgħu < 50 kopja/ml fi 82% tal-pazjenti u < 400 kopja/ml f'85% tal-pazjenti (analizi b'intenzjoni li tiġi trattata (ITT), nieqsa = ma' ħadimx).

L-istudju AI266073 kien studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa mifruq fuq 48 ġimgħa fuq pazjenti infettati bl-HIV li jqabbel l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' terapija antiretrovirali magħmula minn mill-inqas żewġ nucleoside jew nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) b'inibitur tal-protease jew b'non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; madankollu mhux reġim li fih il-komponenti kollha ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan ingħata fuq stonku vojti (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti qatt ma kienu esperjenzaw falliment viroloġiku fuq terapija antiretrovirali preċedenti, ma kellhom l-ebda mutazzjonijiet magħrufa tal-HIV-1 li jagħtu reżistenza għal xi wieħed mit-tliet komponenti f'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan, u kienu ġew viroloġikament imrażżna għal mill-anqas tliet xhur fil-linja bażi. Il-

pazjenti jew qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan (N= 203) jew komplew fuq ir-reġim ta' trattament antiretrovirali oriġinali tagħhom (N= 97). Id-dejta fil-ġimgha tmienja u erbghin uriet li livelli għoljin ta' trazzin viroloġiku, komparabbli mar-reġim ta' trattament oriġinali, inżammu f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jaqilbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan (ara t-Tabella 4).

**Tabella 4: Dejta tal-effikaċja fuq 48 ġimgha mill-istudju AI266073 li fih efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan inghata lil pazjenti mrażżna viroloġikament fuq terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni**

	Grupp tal-kura		
Punt ahhari	Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil Mylan (N = 203) n/N (%)	Baqghu fuq it-trattament oriġinali (N = 97) n/N (%)	Differenza bejn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u r-reġim ta' kura oriġinali (95%CI)
<b>pazjenti b'HIV-1 RNA &lt; 50 kopja/mL</b>			
PVR (KM)	94.5%	85.5%	8.9% (-7.7% sa 25.6%)
M = Esklużi	179/181 (98.9%)	85/87 (97.7%)	1.2% (-2.3% sa 6.7%)
M = Ma rnexxiex	179/203 (88.2%)	85/97 (87.6%)	0.5% (-7.0% sa 9.3%)
LOCF modifikat	190/203 (93.6%)	94/97 (96.9%)	-3.3 (-8.3% sa 2.7%)
<b>pazjenti b'HIV-1 RNA &lt; 200 kopja/mL</b>			
PVR (KM)	98.4%	98.9%	-0.5% (-3.2% sa 2.2%)
M = Esklużi	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2.4% sa 4.2%)
M = Ma rnexxiex	181/203 (89.2%)	87/97 (89.7%)	-0.5% (-7.6% sa 7.9%)

PVR (KM): Rispons viroloġiku pur ivvalutat bil-metodu Kaplan Meier (KM)

M: Neqsin

LOCF modifikat: Analizi post-hoc fejn il-pazjenti li ma rnexxewx viroloġikament jew li twaqqfitilhom il-kura minhabba episodji avversi kienu kkunsidrati bħala li ma rnexxewx; għal pazjenti oħrajn li ma komplewx, intuża l-metodu LOCF (l-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem)

Meta ż-żewġ strata kienu analizzati separatament, ir-rati tar-rispons fl-istratum b'kura bil-PI fil-passat kienu numerikament iktar baxxi għal pazjenti li qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil [92.4% kontra 94.0% għall-PVR (analizi tas-sensittività) għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u pazjenti SBR (stayed on their baseline regimen) rispettivament; differenza (95%CI) ta' -1.6% (-10.0%, 6.7%)]. Fl-istratum ta' qabel NNRTI, ir-rati tar-rispons kienu 98.9% vs 97.4% għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u għal pazjenti SBR rispettivament; differenza (95%CI) ta' 1.4% (-4.0%, 6.9%).

Tendenza simili kienet osservata f'analizi ta' sotto-grupp ta' pazjenti li kienu kkurati fil-passat, b'HIV-1 RNA < 75 kopja/ml fil-linja bażi minn studju retrospettiv dwar koorti (dejta miġbura fuq perjodu ta' 20 xahar, ara t-Tabella 5).

**Tabella 5: Manteniment ta' rispons viroloġiku pur (Kaplan Meier % (Standard Error) [95%CI]) f'gimgha 48 għal pazjenti li kienu kkurati fil-passat b'HIV-1 RNA < 75 kopja/ml fil-linja bażi li kellhom it-terapija maqluba għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan. Dan kien skont it-tip ta' reġim antiretrovirali fil-passat (database ta' pazjenti Kaiser Permanente)**

<b>Komponenti ta' qabel ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N = 299)</b>	<b>Kors ibbażat fuq NNRTI fil-passat (N = 104)</b>	<b>Kors ibbażat fuq PI fil-passat (N = 34)</b>
98.9% (0.6%) [96.8%, 99.7%]	98.0% (1.4%) [92.3%, 99.5%]	93.4% (4.5%) [76.2%, 98.3%]

Ebda dejta ma hija disponibbli bhalissa minn studji kliniċi b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan f'pazjenti li qatt ma ppruvaw it-ttrattament qabel jew f'pazjenti li ngħataw trattament qawwi qabel.

Ma hemm ebda esperjenza klinika b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan f'pazjenti li jkunu qegħdin jesperjenzaw falliment viroloġiku f'reġim ta' trattament antiretrovirali first-line jew f'kombinazzjoni ma' sustanzi antiretrovirali oħrajn.

#### Pazjenti ko-infettati b'HIV u b'HBV

Esperjenza klinika limitata f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u HBV tissuggerixxi li t-trattament b'emtricitabine jew tenofovir disoproxil f'terapija mħallta antiretrovirali biex tikkontrolla l-infezzjoni bl-HIV ukoll tirriżulta fi tnaqqis fin-DNA tal-HBV (tnaqqis ta' 3 log<sub>10</sub> jew tnaqqis ta' 4 sa 5 log<sub>10</sub>, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikacija ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fit-tfal li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa.

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-forom farmaċewtiċi separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil intużaw biex tigi stabbilita l-farmakokinetika ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, mogħtija separatament f'pazjenti infettati bl-HIV. Il-bijoequivalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz 600 mg flimkien ma' kapsula iebsa waħda ta' emtricitabine 200 mg u pillola miksija b'rita ta' tenofovir disoproxil 245 mg (ekwivalenti għal 300 mg tenofovir disoproxil) mogħtija flimkien, ġiet stabbilita wara għoti ta' doża waħda lil sugġetti b'saħħithom sajmin fl-istudju GS-US-177-0105 (ara Tabella 6).

**Tabella 6: Sommarju tat-taghrif farmakokinetiku mill-istudju GS-US-177-0105**

Parametri	Efavirenz (n = 45)			Emtricitabine (n = 45)			Tenofovir disoproxil (n = 45)		
	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)
<b>C<sub>max</sub></b> <b>(ng/ml)</b>	2,264.3 (26.8)	2,308.6 (30.3)	98.79 (92.28, 105.76)	2,130.6 (25.3)	2,384.4 (20.4)	88.84 (84.02, 93.94)	325.1 (34.2)	352.9 (29.6)	91.46 (84.64, 98.83)
<b>AUC<sub>0-last</sub></b> <b>(ng·h/ml)</b>	125,623.6 (25.7)	132,795.7 (27.0)	95.84 (90.73, 101.23)	10,682.6 (18.1)	10,874.4 (14.9)	97.98 (94.90, 101.16)	1,948.8 (32.9)	1,969.0 (32.8)	99.29 (91.02, 108.32)
<b>AUC<sub>inf</sub></b> <b>(ng·h/ml)</b>	146,074.9 (33.1)	155,518.6 (34.6)	95.87 (89.63, 102.55)	10,854.9 (17.9)	11,054.3 (14.9)	97.96 (94.86, 101.16)	2,314.0 (29.2)	2,319.4 (30.3)	100.45 (93.22, 108.23)
<b>T<sub>½</sub></b> <b>(h)</b>	180.6 (45.3)	182.5 (38.3)		14.5 (53.8)	14.6 (47.8)		18.9 (20.8)	17.8 (22.6)	

Test: pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa waħda taħt kundizzjonijiet ta' sawm.

Referenza: doża waħda ta' pillola ta' efavirenz ta' 600 mg, kapsula ta' 200 mg emtricitabine u pillola ta' 300 mg tenofovir disoproxil meħudin f'kundizzjonijiet ta' sawm.

Il-valuri għat-Test u Referenza huma medji (% koeffiċjent ta' varjazzjoni).

GMR: proporzjon medju tal- inqas kwadri ġeometriku, CI = intervall ta' kunfidenza

#### Assorbiment

F'pazjenti infettati bl-HIV, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' efavirenz intlaħqu fi żmien 5 sigħat u konċentrazzjonijiet ta' stat fess intlaħqu fi żmien 6 jew 7 jiem. F'35 pazjent li kienu qed jirċievu efavirenz 600 mg darba kuljum, il-konċentrazzjoni massima fi stat fess (C<sub>max</sub>) kienet 12.9 ± 3.7 μM (29%) [medja ± devjazzjoni standard (S.D.) (koeffiċjent ta' varjazzjoni (%CV))], C<sub>min</sub> fl-istat fess kien 5.6 ± 3.2 μM (57%), u AUC kien 184 ± 73 μM·h (40%).

Emtricitabine jiġi assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi tal-plazma li jseħhu siegħa jew sagħtejn wara d-doża. Wara għoti orali ta' aktar minn doża waħda ta' emtricitabine lil 20 pazjent infettat bl-HIV, C<sub>max</sub> fl-istat fess kien 1.8 ± 0.7 μg/ml (medja ± S.D.) (39%CV), C<sub>min</sub> fl-istat fess kien 0.09 ± 0.07 μg/ml (80%) u l-AUC kien 10.0 ± 3.1 μg·h/ml (31%) fuq intervall ta' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Wara għoti orali ta' doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil lil pazjenti infettati bl-HIV-1 fi stat sajjem, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir intlaħqu fi żmien siegħa u C<sub>max</sub> u AUC (medja ± S.D.). Il-valuri (%CV) kienu 296 ± 90 ng/ml (30%) u 2,287 ± 685 ng·h/ml (30%), rispettivament. Il-bijodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajjem kienet madwar 25%.

#### L-effett tal-ikel

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għet evalwat fil-preżenza tal-ikel.

Għoti ta' pilloli ta' efavirenz ma' ikla b'ħafna xaħam żied l-AUC medju u C<sub>max</sub> ta' efavirenz bi 28% u b'79%, rispettivament, meta mqabbel mal-għoti fi stat ta' sawm. Meta mqabbel mal-għoti fi stat ta' sawm, id-doża ta' tenofovir disoproxil u emtricitabine f'kombinazzjoni ma' ikla b'ħafna xaħam jew ma' ikla ħafifa żiedet l-AUC medju ta' tenofovir b'43.6% u 40.5%, u C<sub>max</sub> b'16% u 13.5%, rispettivament mingħajr ma ġew affettwati l-espożizzjonijiet ta' emtricitabine.

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa rrakkomandat sabiex jingħata fuq stonku vojta minhabba li l-ikel jista' jżid l-espożizzjoni ta' efavirenz u jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta'

reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Huwa mistenni li l-esponiment ta' tenofovir (AUC) ikun madwar 30% aktar baxx wara l-ghoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fuq stonku vojta meta mqabbel mal-komponent individwali tenofovir disoproxil meta mogħti mal-ikel (ara sezzjoni 5.1).

### Distribuzzjoni

Efavirenz jehel tajjeb ħafna (> 99%) ma' proteini tal-plażma umana, il-biċċa l-kbira albumina. It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine mal-proteini tal-plażma umana huwa < 4% u indipendenti minn konċentrazzjonijiet fuq il-medda ta' 0.02 sa 200 µg/ml. Wara għoti ġol-vini, il-volum tad-distribuzzjoni ta' emtricitabine kien bejn wieħed u iehor 1.4 l/kg. Wara għoti orali, emtricitabine huwa distribwit b'mod mifruż madwar il-ġisem kollu. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni medja tal-plażma għad-demm kienet madwar 1.0 u l-proporzjon tal-konċentrazzjoni medja semen għal plażma kienet madwar 4.0.

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir mal-plażma umana jew mal-proteina tas-serum huwa < 0.7% u 7.2%, rispettivament fuq il-medda 0.01 sa 25 µg/ml tal-konċentrazzjoni ta' tenofovir. Wara għoti ġol-vini, il-volum ta' distribuzzjoni ta' tenofovir kien madwar 800 mL/kg. Wara għoti orali, tenofovir huwa distribwit b'mod mifruż madwar il-ġisem kollu.

### Bijotrasformazzjoni

Studji fl-umani u studji *in vitro* li jużaw mikrosomi tal-fwied uman urew li efavirenz huwa metabolizzat b'mod ewlieni mis-sistema ta' CYP għal metaboliti idrossilati b'glukuronidazzjoni sussegwenti tal-metaboliti idrossilati. Dawn il-metaboliti huma essenzjalment inattivi kontra HIV-1. L-istudji *in vitro* jissuggerixxu li CYP3A4 u CYP2B6 huma l-isozimi maġġuri responsabbli għall-metabolizmu ta' efavirenz u li jinibixxi l-isozimi CYP, 2C9, 2C19, u 3A4. Fi studji *in vitro*, efavirenz ma inibixxi CYP2E1 iżda inibixxa CYP2D6 u CYP1A2 biss f'konċentrazzjonijiet 'il fuq sewwa minn dawn miksuba klinikament.

L-espożizzjoni tal-plażma ta' efavirenz tista' tiżdied f'pazjenti b'varjant genetiku G516T omozigotiku tal-isozim CYP2B6. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' assoċjazzjoni tali mhumiex magħrufin; madankollu, il-potenzjal għal frekwenza u severità ikbar ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz ma jistax jiġi eskluż.

Efavirenz intwera li jinduci CYP3A4 u CYP2B6, li jirriżulta fl-induzzjoni tal-metabolizmu tiegħu stess li jista' jkun klinikament rilevanti f'xi pazjenti. F'voluntiera mhuwiex affettwati, dozi multipli ta' 200 sa 400 mg kuljum għal 10 jjiem irriżultaw f'firxa ta' akkumulazzjoni inqas milli mistenni (22 sa 42% inqas) u half-life terminali inqas ta' 40 sa 55 siegħa (half-life ta' doża waħda ta' 52 sa 76 siegħa). Efavirenz intwera wkoll li jinduci UGT1A1. Esponimenti ta' raltegravir (substrat ta' UGT1A1) jonqsu 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' zidiet kif ukoll ta' tnaqqis fl-esponimenti għas-substrati ta' dawn l-enzimi meta jingħataw flimkien ma' efavirenz *in vivo*. L-effett nett tal-għoti fl-istess ħin mhuwiex ċar.

Hemm ftit metabolizmu ta' emtricitabine. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol moiety biex tiffirma t-3' sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni mal-aċidu glukoroniku biex tiffirma 2' O glucuronide (madwar 4% tad-doża). Studji *in vitro* stabbilixxew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir mhuma substrati għall-enzimi ta' CYP. La emtricitabine u lanqas tenofovir ma inibixxew *in vitro* il-metabolizmu tal-medicina medjata minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġġuri CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-medicina. Emtricitabine, ukoll, ma impedixxietx lill-enzima uridine 5' diphosphoglucuronyl transferase responsabbli għall-glukuronidazzjoni.



## Eliminazzjoni

Efavirenz għandu half-life terminali relattivament twila ta' mill-anqas 52 siegħa wara doži singoli (ara wkoll id-dejta mill-istudju ta' bjoekwivalenza deskritt fuq) u 40 sa 55 siegħa wara doži multipli. Bejn wiehed u iehor 14 sa 34% tad-doża radjutikkettjata ta' efavirenz giet irkuprata fl-awrina u inqas minn 1% tad-doża inharġet fl-awrina bħala efavirenz mhux mibdul.

Wara l-għoti mill-ħalq, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sigħat. Emtricitabine jinħareġ primarjament mill-kliwi b'irkupru sħiħ tad-doża miksub fl-awrina (bejn wiehed u iehor 86%) u ippurgar (bejn wiehed u iehor 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine giet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tnehhija sistematika ta' emtricitabine kellha medja ta' 307 mL/min.

Wara amministrazzjoni orali, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' tenofovir hija madwar 12 sa 18-il siegħa. Tenofovir jinħareġ primarjament mill-kliwi kemm mill-filtrazzjoni kif ukoll mis-sistema ta' trasport tubulari attiva b'bejn wiehed u iehor 70 sa 80% tad-doża eliminata mhux mibdula fl-awrina wara għoti ġol-vini. L-eliminazzjoni apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' bejn wiehed u iehor 307 mL/min. L-eliminazzjoni mill-kliwi kienet stmata bħala bejn wiehed u iehor 210 mL/min, li hija aktar mir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li s-sekrezzjoni tubulari attiva hija parti importanti mill-eliminazzjoni ta' tenofovir.

## Il-farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

### *Età*

Għadhom ma sarux studji farmakokinetiċi b'efavirenz, emtricitabine jew tenofovir fuq pazjenti anzjani (aktar minn 65 sena).

### *Sess*

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir huma simili f'pazjenti nisa u rġiel. Dejta limita tissuggerixxi li n-nisa jista' jkollhom esponiment oġġla għal efavirenz iżda ma jidhrux li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

### *Etniċità*

Tagħrif limitat jissuggerixxi li pazjenti Asjatiċi u mill-Gżejjer Paċifiċi jista' jkollhom espożizzjoni ikbar għal efavirenz, iżda ma jidhrix li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Għadhom ma sarux studji farmakokinetiċi b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fuq trabi u tfal taħt l-età ta' 18-il sena (ara sezzjoni 4.2).

### *Indeboliment renali*

Il-farmakokinetika ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil wara l-għoti fl-istess hin ta' forom farmaċewtiċi separati jew bħala efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan għadhom ma ġewx studjati f'pazjenti infettati bl-HIV b'indeboliment renali.

Il-parametri farmakokinetiċi ġew stabbiliti wara għoti ta' doži singoli tal-preparazzjonijiet individwali ta' emtricitabine 200 mg jew tenofovir disoproxil 245 mg lil pazjenti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment renali. Il-grad ta' indeboliment renali ġie definit skont l-eliminazzjoni ta' kreatinina tal-linja bażi (funzjoni renali normali meta l-eliminazzjoni tal-kreatinina > 80 mL/min; indeboliment ħafif b'eliminazzjoni tal-kreatinina =50 sa 79 mL/min; indeboliment moderat b'eliminazzjoni tal-kreatinina =30 sa 49 mL/min u indeboliment sever b'eliminazzjoni tal-kreatinina =10 sa 29 mL/min).

L-espożizzjoni medja (%CV) ta' emtricitabine żdiedet minn 12 µg•h/ml (25%) f' suġġetti b'funzjoni renali normali għal 20 µg•h/ml (6%), 25 µg•h/ml (23%) u 34 µg•h/ml (6%) f' pazjenti b'indeboliment renali, hafif, moderat u sever, rispettivament.

L-espożizzjoni medja (%CV) ta' tenofovir żdiedet minn 2,185 ng•h/ml (12%) f' pazjenti b'funzjoni renali normali, għal 3,064 ng•h/ml (30%), 6,009 ng•h/ml (42%) u 15,985 ng•h/ml (45%) f' pazjenti b'indeboliment renali, hafif, moderat u sever, rispettivament.

F' pazjenti b' mard renali tal-ahħar fażi (ESRD) li jehtiegu emodijalizi, l-espożizzjonijiet tal-medicina bejn id-dijalizi żdiedu tul 72 siegħa għal 53 µg•h/ml (19%) ta' emtricitabine, u aktar minn 48 siegħa għal 42,857 ng•h/ml (29%) ta' tenofovir.

Il-farmakokinetika ta' efavirenz ma ġietx studjata f' pazjenti b'indeboliment renali. Madankollu, inqas minn 1% tad-doża ta' efavirenz hija eliminata mhux mibdula fl-awrina, għalhekk l-impatt tal-indeboliment renali fuq l-espożizzjoni għal efavirenz x'aktarx li jkun minimu.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jehtiegu aġġustament fl-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jkunx jista' jintlahaq bil-pillola ta' kombinazzjoni (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

#### *Indeboliment epatiku*

Il-farmakokinetika ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan ma ġewx studjati f' pazjenti infettati bl-HOV b'indeboliment epatiku. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandux jintuza f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3) u mhuwiex rakkomandat f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Fi studju dwar doża singola ta' efavirenz, il-half-life irduppljat fl-uniku pazjent b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi Ċ), li jindika potenzjal għal grad ferm akbar ta' akkumulazzjoni. Studju dwar dozi multipli ta' efavirenz ma wera l-ebda effett sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz f' pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child-Pugh-Turcotte Klassi A) meta mqabbel mal-kontrolli. Kien hemm dejta insuffiċjenti biex jiġi stabbilit jekk indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi B jew Ċ) jaffettwax il-farmakokinetika ta' efavirenz.

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine ma ġietx studjata f' pazjenti mhux infettati bl-HBV bi gradi varji ta' insuffiċjenza epatika. B'mod ġenerali, il-farmakokinetika ta' emtricitabine f' pazjenti infettati bl-HBV kienet simili għal dawk f' suġġetti b'saħħithom u f' pazjenti infettati bl-HIV.

Doża singola ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ingħatat lil pazjenti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied definiti skont il-klassifikazzjoni tas-CPT. Il-farmakokinetika ta' tenofovir ma ġewx mibdula sostanzjalment f' suġġetti b'indeboliment epatiku u dan jissuġġerixxi li ebda aġġustament fid-doża ta' tenofovir disoproxil ma huwa meħtieġ f' dawn is-suġġetti

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

*Efavirenz:* Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika dwar efavirenz ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn dozi ripetuti, iperplasija biljari kienet osservata f' xadani cynomolgus li ngħataw efavirenz għal  $\geq$  sena f' doża li rriżultat f' valuri medji tal-AUC madwar darbtejn akbar minn dawk fi bnedmin mogħtija d-doża rrikkmandata. L-iperplasija biljari marret lura kif twaqqaf l-iddożar. Fibrozi biljari ġiet osservata fil-firien. Aċċessjonijiet mhux sostnuti kienu osservati f' xi xadani li rreċew efavirenz għal  $\geq$  sena, f' dozi li taw valuri ta' AUC fil-plażma 4 sa 13-il darba aktar għolja minn dawk fil-bnedmin mogħtija d-doża rrikkmandata.

Efivarenz ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'analizi konvenzjonali dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Studji tal-karċinogeneċità wrew inċidenza akbar ta' tumuri epatiċi u pulmonari fi ġrieden ta' sess femminili, iżda mhux fi ġrieden ta' sess maskili. Il-mekkaniżmu tal-formazzjoni ta' tumuri u r-rilevanza potenzjali għall-bnedmin mhumiex maghrufa. Studji tal-karċinogeneċità fi ġrieden ta' sess maskili u f'firien ta' sess maskili u femminili kienu negattivi.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva wrew żieda fl-assorbimenti mill-ġdid fil-firien. L-ebda malformazzjonijiet ma kienu osservati fil-feti minn firien u fniek ittratti b'efivarenz. Madankollu, kienu osservati malformazzjonijiet fi 3 minn 20 fetu/wild ġdid minn xadini cynomolgus ittrattati b'efivarenz li ngħataw doži li rriżultaw f'konċentrazzjonijiet ta' efivarenz fil-plażma simili għal dawk li deheru fil-bnedmin. Anenċefalija u anoftalmija unilaterali bi tkabbir sekondarju tal-ilsien kienu osservati f'fetu wiehed, mikro-ofthalmija kienet osservata f'fetu ieħor, u palat mixquq kien osservat fit-tielet fetu.

*Emtricitabine*: Tagħrif mhux kliniku dwar emtricitabine ibbażat fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer u effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva u l-iżvilupp, ma juri l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin.

*Tenofovir disoproxil*: Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika dwar tenofovir disoproxil ma juru l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien, klieb u xadini f'livelli ta' esponiment li kienu akbar minn jew daqs il-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħhet f'esponimenti li kienu  $\geq 5$ -darbiet iżjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-għadam seħhet f'xadini ġuvenili infettati f'esponimenti għoljin hafna wara dożaġġ taħt il-ġilda ( $\geq 40$  darba iżjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni żvelaw riżultati pożittivi fl-analizi *in vitro*-tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajfef fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analizi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

Studji dwar il-karċinogenità orali fil-firien u ġrieden żvelaw biss inċidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doża estremament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri mhumiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

Studji dwar it-tossiċità fis-sistema riproduttiva fil-firien u l-fniek ma wrew l-ebda effetti fuq it-tgħammir, fertilità, tqala jew fuq xi parametru tal-fetu. Madankollu, tenofovir disoproxil naqqas l-indiċi tal-vijabilità u l-piż tal-frieħ fi studji tossiċi li saru qabel u wara t-twelid f'doži li kienu tossiċi għall-omm.

*Kombinazzjoni ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil*: Studji dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni u studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti li damu xahar jew inqas bil-kombinazzjoni ta' dawn iż-żewġ komponenti, ma sabu l-ebda taħrix ta' effetti tossikoloġiċi, meta mqabbla ma' studji bil-komponenti separati.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium  
Hydroxypropylcellulose  
Low-substituted hydroxypropylcellulose  
Magnesium stearate  
Microcrystalline cellulose  
Silica, colloidal anhydrous  
Sodium metabisulfite  
Lactose monohydrate  
Iron oxide red (E172)

#### Kisja tar-rita

Iron oxide yellow (E172)  
Iron oxide red (E172)  
Macrogol  
Poly(vinyl alcohol)  
Talc  
Titanium dioxide (E171)

### **6.2 Inkompatabiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Sentejn.

Flixxun tal-HDPE li fih 30 pillola: Uża fi żmien 60 jum wara li tifthu għall-ewwel darba.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità.

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

Flixxun tal-HDPE b'għatu tal-PP bil-kamini rezistenti għat-tfal, b'liner wad tal-aluminju u dessikant immarkat b'tikketta 'TIKLUX'.

Daqs tal-pakkett: 30, 90 pillola

Daqs tal-pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pillola

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immanigġar ieħor**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 ta' Settembru 2017

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

{JJ xahar SSSS}

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

### Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Baldoye, Dublin 13  
L-Irlanda

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom 2900,  
L-Ungerija

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Benzstrasse 1,  
Bad Homburg v. d. Hoehe,  
Hessen, 61352,  
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

## **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).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

### **• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNEX III**  
**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA U L-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**

**KARTUNA U TIKKETTA (FLIXKUN)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala maleate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium metabisulfite u lactose monohydrate.  
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

[Biex jidher fuq il-kartuna ta' barra biss]

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pilloli miksija b'rita

30 pillola  
90 pillola

**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:

< Flixxun tal-HDPE li fih 30 pillola:> Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 60 jum.

< 30 pillola: għall-kartuna biss>

Data meta nfetaħ:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

[Biex jidher fuq il-kartuna ta' barra biss]

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

EU/1/17/1222/001  
EU/1/17/1222/002  
EU/1/17/1222/003

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

[Biex jidher fuq il-kartuna ta' barra biss]

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC {numru}

SN {numru}

NN {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT MULTIPLU BIL-FLIEKKEN (BIL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (b'hala maleate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium metabisulfite u lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pilloli 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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:  
Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 60 jum.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/17/1222/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC {numru}  
SN {numru}  
NN {numru}

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' ĠEWWA TAL-PAKKETT MULTIPLU (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll: sodium metabisulfite u lactose monohydrate. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola. Komponent ta' pakkett multiplu, 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 jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:  
Ġaladarba jinfetaħ, uża fi żmien 60 jum.

Data meta nfetaħ:

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/17/1222/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:



**B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksija b'rita**  
efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
3. Kif għandek tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### 1. X'inhu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u għalxiex jintuża

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jitrattaw infezzjoni bil-virus ta' l-immunodeficjenza (HIV) tal-bniedem:**

- Efavirenz huwa inibitur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)
- Emtricitabine huwa inibitur nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- Tenofovir disoproxil huwa inibitur nucleotide reverse transcriptase (NtRTI)

Kull waħda minn dawn is-sustanzi attivi, magħrufa wkoll bħala medicini antiretrovirali, jaħdmu billi jxekklu l-enzima (reverse transcriptase) li hija essenzjali biex il-virus jimmultiplika.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hija trattament għall-Virus tal-immunodeficjenza (HIV) fl-adulti minn età ta' 18-il sena u aktar li kienu ġew ittrattati b'medicini antiretrovirali oħra u kellhom l-infezzjoni tal-HIV-1 tagħhom ikkontrollata għal mill-anqas tliet xhur.** Il-pazjenti ma jridux ikunu esperenzaw falliment ta' terapija preċedenti kontra l-HIV.

### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

**Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:**

- **jekk inti allergiku** għal efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- **jekk għandek mard tal-fwied sever.**
- **jekk għandek kundizzjoni tal-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjah titwil tal-intervall QT li jqiegħdek f'riskju għoli ta' problemi severi fir-ritmu tal-qalb (Torsade de Pointes).**
- jekk xi membru tal-familja tiegħek (ġenituri, nanniet, ahwa) miet għall-għarrieda minhabba problema fil-qalb jew twieled bi problemi fil-qalb.

- jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek livelli għoljin jew baxxi ta’ elettroliti bħal potassium jew magnesium fid-demm tiegħek.
- **jekk bħalissa qed tiehu** xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin (ara wkoll “Mediċini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan”):
  - **astemizole jew terfenadine** (użati biex jittrattaw il-hay fever jew allergiji oħra)
  - **bepiridil** (użat biex jittratta mard tal-qalb)
  - **cisapride** (użat biex jittratta l-ħruq ta’ stonku)
  - **elbasvir/grazoprevir** (użati biex jittrattaw l-epatite Ċ)
  - **ergot alkaloids** (pereżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jittrattaw emigranji u wġiġħ ta’ ras tat-tip cluster)
  - **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
  - **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użat biex jittratta ċerti kundizzjonijiet mentali)
  - **St. John’s wort** (*Hypericum perforatum*) (preparazzjoni tal-ħxejjex użat għad-depressjoni u l-ansjetà)
  - **voriconazole** (użat biex jittratta infezzjonijiet fungali)
  - **flecainide, metoprolol** (użati biex jittrattaw taħbit irregolari tal-qalb)
  - **ċerti antibijotiċi** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
  - **sustanzi antifungali triazole**
  - **ċerti sustanzi kontra l-malarja**
  - **methadone** (użat biex jittratta l-vizzju tat-teħid tal-oppju)

**Jekk qed tiehu xi mediċini minn dawn, għid lit-tabib minnufih.** It-teħid ta’ dawn il-mediċini ma’ Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista’ jikkaġuna effetti sekondarji serji jew ta’ theddida għal haġja jew iwaqqaf lil dawn il-mediċini milli jaħdmu sewwa.

### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **Xorta tista’ tghaddi l-HIV** meta tkun qed tiehu din il-mediċina, għalkemm ir-riskju jonqos b’terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra. Din il-mediċina mhix kura għal infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inti għadek tista’ tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma’ infezzjoni tal-HIV.
- Għandek tibqa’ taħt il-kura tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
  - **jekk qed tiehu mediċini oħra** li fihom efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan m’għandux jittieħed ma’ kwalunkwe minn dawn il-mediċini.
  - **jekk għandek jew kellek mard tal-kliewi**, jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi tiegħek. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mhux irrikmandat jekk ikollok mard tal-kliewi moderat sa sever.
  - Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista’ jaffettwa l-kliewi tiegħek. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista’ jordnalek testijiet tad-demmm biex jassessja l-funzjoni tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista’ ukoll jordna testijiet tad-demmm waqt it-trattament biex jissorvelja l-kliewi tiegħek.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ġeneralment ma jittexhidx ma' mediċini oħra li jistgħu jagħmlu hsara lill-kliewi tiegħek (ara *Mediċini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Jekk dan ma jistax jiġi evitat, it-tabib tiegħek jissorvelja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba fil-ġimgħa.

- **jekk għandek disturb fil-qalb, bhal sinjal elettriku anormali msejjah titwil tal-intervall QT.**
- **jekk għandek storja ta' mard mentali**, inkluża depressjoni, jew abbuż ta' sustanzi jew alkohol. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thossok imdejjaq, għandek hsibijiet suwiċidali jew hsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
- **jekk għandek storja ta' aċċessjonijiet** jew jekk qed tiġi ttrattat b'terapija kontra l-aċċessjonijiet bhal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-livell fid-demm tal-mediċina kontra l-aċċessjonijiet biex jassigura li mhix qed tiġi affettwata waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. It-tabib tiegħek jista' jagħtik mediċina kontra l-aċċessjonijiet differenti.
- **jekk għandek storja ta' mard tal-fwied, inkluża epatite attiva kronika.** Pazjenti b'mard tal-fwied fosthom epatite B jew Ċ kroniċi, li huma ttrattati b'antiretrovirali kkombinati, għandhom riskju ogħla ta' problemi tal-fwied serji u potenzjalment ta' theddid għall-hajja. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sew il-fwied tiegħek jew jista' jaqilbek għal mediċina oħra. **Jekk għandek mard sever tal-fwied, tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** (aktar aktar qabel f' sezzjoni 2, *Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra bl-attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik. Tenofovir disoproxil u emtricitabine, tnejn mis-sustanzi attivi f'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan juru xi attività kontra l-virus tal-epatite B għalkemm emtricitabine mhuxwax approvat għat-trattament tal-infezzjoni bl-epatite B. Is-sintomi tal-epatite tiegħek jistgħu jsiru aghar wara t-twaqqif ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. It-tabib tiegħek imbagħad jista' jagħmel testijiet tad-demm f'intervalli regolari sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sewwa l-fwied tiegħek (ara sezzjoni 3, Jekk tieqaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan).
- Indipendentement minn storja ta' mard tal-fwied, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra testijiet tad-demm regolari sabiex jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek.
- **jekk għandek 'il fuq minn 65 sena.** Ġew studjati numri insuffiċjenti ta' pazjenti ta' 'l fuq minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, it-tabib tiegħek ser jimmonitorja b'attenzjoni.
- **Ġaladarba tibda tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, oqghod attent għal:**
  - **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm anormali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdwu fl-ewwel jew fit-tieni jum tat-trattament u ġeneralment imorru wara l-ewwel ġimgħa sa 4 ġimgħat.
  - **kwalunkwe sinjali ta' raxx fil-ġilda.** Ir-raxxijiet jistgħu jiġu kkawżati minn Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan Jekk tara kwalunkwe sinjal ta' raxx sever bl-infafet jew deni, ieqaf milli tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

Mylan u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx waqt it-tehid ta' NNRTI iehor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- **kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avanzata (AIDS) u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel jistgħu jseħhu dritt wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa mahsub li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fir-reazzjoni immunitarja tal-ġisem, li thalli lill-ġisem jiġġieled infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti minghajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħh meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħtu tal-ġisem) jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

- **problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jiehdu terapija b'tahlita ta' għadd ta' mediċini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam imsejha osteonekrozi (it-tessut tal-ghadam imutu minhabba telf ta' provvista tad-demem lejn l-ghadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosteroidi, il-konsum tal-alkoħol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem oġħla, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrozi huma ebusija fil-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-ghadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiggrava fl-ghadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħhu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelloli tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fl-ghadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-ghadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji kliniċi meta l-pazjenti ġew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msaħħaħ.

B'mod globali, l-effetti ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ghadam fit-tul u r-riskju ta' ksur fil-futur f'pazjenti adulti u pedjatriċi huma inċerti.

Għid lit-tabib tiegħek jekk taf li tbat minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

### **Tfal u adolexxenti**

- **Taghtix Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan lil tfal u adolexxenti** taħt it-18-il sena. L-użu ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fit-tfal u l-adolexxenti għadu ma ġiex studjat.

### **Mediċini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

**M'għandekx tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan disoproxil ma' ċerti mediċini.** Dawn huma elenkati taħt *Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*, fil-

bidu ta' sezzjoni 2. Dawn jinkludu xi mediċini komuni u xi preparazzjonijiet tal-ħxejjex (inkluża St. John's wort) li tista' tikkaġuna interazzjonijiet serji.

**Ghid lit-tabib** jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra.

Barra minn hekk, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jittiehed ma' kwalunkwe mediċini oħra li fihom efavirenz (ħlief jekk rakkomandati mit-tabib tiegħek), emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil.

**Ghid lit-tabib tiegħek** jekk qed tiehu xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek. Xi eżempji jinkludu:

- aminoglycosides, vancomycin (mediċini għal infezzjonijiet batteriċi)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mediċini għal infezzjonijiet virali)
- amphotericin B, pentamidine (mediċini għal infezzjonijiet fungali)
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kanċer)
- mediċini anti-infjammatorji mhux steroidi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiħ fl-għadam jew fil-muskoli)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jaħdem fuq mediċini oħra, li jinkludu preparazzjonijiet tal-ħxejjex bħal estratti ta' Ginkgo biloba. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Myla jew ta' mediċini oħrajn fid-demmm tiegħek jistgħu jiġu affettwati. Dan jista' jtellef il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aghar. 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 qed tiehu kwalunkwe minn dawn li ġejjin:**

- **Mediċini li fihom didanosine (għal infezzjoni tal-HIV):** It-tehid ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jistgħu jgħollu l-livelli ta' didanosine fid-demmm tiegħek u jistgħu jnaqqsu l-għadd taċ-ċelloli CD4. Infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (eċċess ta' aċidu lattiku fid-demmm), li tista' xi kultant tikkaġuna l-mewt, ġew irrappurtati rarament meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine tiehdu flimkien. It-tabib tiegħek jikkunsidra bir-reqqa jekk jittrattax b'mediċini li fihom tenofovir u didanosine.
- **Mediċini oħra użati f'infezzjoni tal-HIV:** L-inibituri tal-protease li ġejjin: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, jew atazanavir jew saquinavir imsaħħaħ b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik medicina alternattiva jew ibiddel id-doża tal-inibituri protease. Flimkien ma' dan, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu maraviroc.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex ibaxxu x-xahmijiet fid-demmm (imsejha wkoll statins):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jnaqqas l-ammont ta' statins fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jiċċekkja l-livelli tal-kolesterol tiegħek u jikkunsidra li jbidel id-doża tal-istatin tiegħek, jekk meħtieġ.
- **Mediċini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (antikonsulsanti):** Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jnaqqas l-ammont tal-antikonsulsant fid-demmm tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas l-ammont ta' efavirenz, wieħed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik medicina differenti kontra l-aċċessjonijiet.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi,** inklużi tuberkolożi u l-kumpless relatat mal-AIDS u mycobacterium avium: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jbidel id-doża jew jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib

tieghek jista' jikkunsidra jaghtik doża addizzjonali ta' efavirenz biex jittratta l-infezzjoni tal-HIV tieghek.

- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali (antifungali):** Itraconazole jew posaconazole. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole jew posaconazole fid-demm tieghek. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jaghtik antifungali differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw il-malarja:** Atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine fid-demm tieghek.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli kontraċettivi, kontraċettivi injettat (pereżempju, Depo-Provera), jew impjant kontraċettivi (pereżempju, Implanon):** Trid tuża wkoll metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera (ara *Tqala u treddigh*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jagħmel kontraċettivi ormonali inqas possibbli li jaħdmu. Sehħew tqaliet f' nisa li kienu qed jieħdu efavirenz, komponent ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, waqt li kienu jużaw impjant kontraċettivi, għalkemm ma ġiex stabbilit li t-terapija b' efavirenz ikkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
- **Sertraline**, mediċina użata biex tittratta d-depressjoni, għax it-tabib tieghek jista' jkun jeħtieġ li jbidillek id-doża ta' sertraline.
- **Metamizole**, mediċina użata għat-trattament tal-uġiġh u d-deni.
- **Bupropion**, mediċina użata biex tittratta d-depressjoni jew biex tgħinek tieqaf tpejjep, għax it-tabib tieghek jista' jkun jeħtieġ li jbidillek id-doża ta' bupropion.
- **Diltiazem jew mediċini simili (imsejha imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju):** Meta tibda tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, it-tabib tieghek jista' jkun jeħtieġ li jbidillek id-doża tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Mediċini użati għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant ta' organu (imsejha wkoll immunosoppressanti)**, bħal cyclosporine, sirolimus jew tacrolimus. Meta tibda tieħu jew tieqaf tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, it-tabib tieghek ser jimmonitorja mill-qrib il-livelli tal-immunosoppressant fil-plażma u jista' jkun li jkollu bżonn li jagħmel aġġustament fid-doża.
- **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex tnaqqas it-tagħqid tad-demm): It-tabib tieghek jista' jkun jeħtieġ li jbidillek id-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.
- **Estratti ta' Ginkgo biloba** (preparazzjoni tal-ħxejjex).

### **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqala jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqala jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tieghek qabel tieħu din il-mediċina.

**In-nisa m'għandhomx johorgu tqal waqt it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u għal 12-il ġimgha minn dakinhar 'il quddiem.** It-tabib tieghek jista' jitlobok tagħmel test tat-tqala biex jassigura li m'intix tqala qabel tibda trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Jekk tista' tinqabad tqala waqt li tkun qed tirċievi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**, jeħtieġ li tuża forma sigura ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera (pereżempju, kondom) flimkien ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni li jinkludu orali (il-pillola) jew kontraċettivi ormonali oħra (pereżempju, impjanti, injezzjoni). Efavirenz, wiehed mill-komponenti attivi ta'

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jista' jibqa' f'demmek għal xi żmien wara li titwaqqaf it-terapija. Għaldaqstant, inti għandek tibqa' tuża miżuri kontraċettivi, bħal ta' hawn fuq, għal 12-il gimgħa wara li tieqaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew għandek l-intenzjoni li tohroġ tqila.** Jekk inti tqila, għandek tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan biss jekk inti u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li hemm bżonn ċar.

Difetti serji tat-twelid deħru f'feti ta' annimali u trabi ta' nisa ttrattati b'efavirenz matul it-tqala.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina.

Jekk hađt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan waqt it-tqala, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demmu u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom hađet NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-protezzjoni kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

**Treddax waqt it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.** Kemm l-HIV kif ukoll is-sustanzi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jistgħu jgħaddu minn għalib tas-sider u jikkaġunaw ħsara serja lit-tarbija tiegħek.

**Sewqan u thaddim ta' magni**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' tikkaġuna sturdament, konċentrazzjoni mxekkla u hedla.** Jekk tkun affettwat, issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih sodium u lactose.**

Dan il-prodott mediċinali fih 7.5 mg ta' sodium metabisulfite f'kull pillola, u dan f'każijiet rari jista' jikkawża reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u bronkospazmu. Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'. Kull pillola fiha wkoll 105.5 mg ta' lactose f'kull pillola. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal ċerti tipi ta' zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali.

### **3. Kif għandek tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

**Id-doża rakkomandata hija:**

Pillola waħda meħuda kuljum mill-ħalq. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan għandu jittieħed fuq stonku vojta (definit komunament bħala siegħa qabel jew saġhtejn wara l-ikel) preferibbilment fil-hin tal-irqad. Dan jista' jagħmel xi effetti sekondarji (pereżempju, sturdament, hedla) anqas ta' inkwiet. Ibla' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan shiħ mal-ilma.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan irid jittieħed kuljum.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf wieħed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, tista' tingħata efavirenz, emtricitabine u/jew tenofovir disoproxil separatament jew ma' mediċini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

**Jekk tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan aktar milli suppost**

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-mediċina (ara sezzjoni 4, *Effetti*



*sekondarji possibbli*). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-flixxkun tal-pilloli miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment dak li tkun ħadt.

### **Jekk tinsa tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

Huwa importanti li ma taqbiżx doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

**Jekk taqbeż doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fi żmien 12-il siegħa minn meta teħodha s-soltu**, huwa malli tkun tista', imbagħad hu d-doża li jmiss fil-hin regolari tagħha.

**Jekk ikun kważi wasal il-hin (anqas minn 12-il siegħa) għad-doża li jmisssek**, tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u hu d-doża li jmiss fil-hin regolari. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tiehu.

**Jekk tirremetti l-pillola (inqas minn siegħa wara li tkun ħadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan)**, għandek tiehu pillola oħra. Toqgħodx tistenna sakemm isir il-hin għad-doża li jmiss. M'hemm b'żonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

### **Jekk tieqaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

**Tiqafx tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek.** It-twaqqif ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jaffettwa serjament ir-reazzjoni tiegħek għal trattament futur. Jekk jitwaqqaf Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan is stopped, kellem lit-tabib tiegħek qabel terġa' tibda tiehu l-pilloli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik il-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan separatament jekk ikollok il-problemi jew jekk ikun hemm b'żonn li d-doża tiegħek tiġi aġġustata.

**Meta l-provvista tiegħek ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tibda tonqos**, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan huwa importanti hafna minhabba li l-ammont tal-virus jista' jibda jżid jekk il-medicina tiġi mwaqqfa anke jekk għal żmien qasir. Il-virus imbagħad jista' jsir aktar diffiċli biex jiġi ttrattat.

**Jekk għandek infezzjoni kemm bl-HIV kif ukoll bl-epatite B**, huwa speċjalment importanti li ma twaqqafx it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demem jew sintomi li jindikaw li l-epatite tagħhom marret għall-aġħar wara li waqqfu emtricitabine jew tenofovir disoproxil (tnejn mit-tliet komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jitwaqqaf, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tkompli bil-kura tiegħek tal-epatite B. Jista' jkollok b'żonn testijiet tad-demem biex jiġi ċekkjat kif qed jaħdem il-fwied tiegħek għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament. F'xi pazjenti b'mard avanzat tal-fwied jew ċirrozi, it-twaqqif tat-trattament mhuwiex rakkomandat għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur għall-aġħar, li jista' jkun ta' theddid għall-ħajja.

Għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, partikularment sintomi li int tassocja ma' infezzjoni tal-epatite B.

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

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Matul it-terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demem

xi kultant minhabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tieghek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

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

### **Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjament**

- **Aċidożi lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-demem) hi effett sekondarju rari (jista' jaffettwa sa 1 minn kull 1,000 pazjent) iżda serju li jista' jkun fatali. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu sinjali ta' aċidożi lattika:
  - nifs qawwi mgħaġġel
  - theddil
  - thossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u wġiġh fl-istonku

### **Jekk taħseb li għandek aċidożi lattika, ikkuntattja lit-tabib tieghek minnufih.**

### **Effetti sekondarji serji possibbli oħrajn**

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet serji tal-ġilda (sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiformi, ara sezzjoni 2)
- nefha tal-wiċċ, xufftejn, ilsien jew gerżuma
- imġiba rrabjata, ideat suwiċidali, ħsibijiet strambi, paranojja, ma tistax taħseb sewwa, burdata li tkun affettwata, tara jew tisma' affarijiet li ma jkunux veru hemm (alluċinazzjonijiet), attentati ta' suwiċidju, tibdil fil-personalità (psikożi), katatonja (kundizzjoni fejn il-pazjent ma jkunx jista' jiċċaqlaq jew jitkellem għal perjodu ta' żmien).
- uġiġh fl-addome (stonku), ikkaġunat minn infjammazzjoni tal-frixa
- tinsa, konfużjoni, aċċessjonijiet, diskors li ma jiftiehemx, roġhda (tertir)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġh fl-addome (stonku) ikkaġunat minn infjammazzjoni tal-fwied
- ħsara lit-tubuli tal-kliewi

Effetti sekondarji psikjatriċi flimkien ma' daww elenkati hawn fuq jinkludu delużjonijiet (twemmin falz), newrozi. Xi pazjenti kkommettew suwiċidju. Dawn il-problemi għandhom tendenza li jseħħu aktar spiss f'dawk li għandhom storja ta' mard mentali. Dejjem informa lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi.

Effetti sekondarji tal-fwied: Jekk int ukoll infettat bil-virus tal-epatite B, tista' thoss li l-epatite tieghek tmur għall-aġħar wara t-twaqqif tat-ttrattament (ara sezzjoni 3).

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent):

- insuffiċjenza tal-fwied, li f'xi każijiet twassal għal mewt jew għal trapjant tal-fwied. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet seħħew f'pazjenti li diġà kellhom mard tal-fwied, iżda kien hemm xi ftit rapporti f'pazjenti li ma kellhom l-ebda mard eżistenti tal-fwied.
- infjammazzjoni tal-kliewi, tagħmel ħafna awrina u thossok bil-għatx
- uġiġh fid-dahar ikkaġunat minn problemi tal-kliewi, inkluż insuffiċjenza tal-kliewi. It-tabib tieghek jista' jagħmel testijiet tad-demem biex jara jekk il-kliewi tieghek humiex qed jaħdmu sewwa.
- irtubija tal-għadam (b'uġiġh fl-għadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur) li tista' sseħħ minhabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi
- fwied li jkun fih ix-xaħam

**Jekk tahseb li għandek kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji, kellem lit-tabib tiegħek.**

### **L-iktar effetti sekondarji frekwenti**

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni ħafna**(dawn jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 pazjenti)

- sturdament, uġiġħ ta' ras, dijarea, dardir (nawsja), rimettar
- raxxijiet (inklużi tikek ħomor jew dbabar xi kultant bi nfafet u nefħa tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiċi
- thossok dgħajjef

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- tnaqqis fil-livelli tal-fosfat fid-demmm
- livelli miżjuda ta' creatine kinase fid-demmm li jistgħu jirriżultaw f' uġiġħ u dgħufija fil-muskoli

### **Effetti sekondarji oħrajn possibbli**

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **komuni**(dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 pazjenti)

- reazzjonijiet allergiċi
- disturbi tal-koordinazzjoni u tal-bilanċ
- thossok ansjuż jew depress
- diffikultà fl-irqad, ħolm anormali, diffikultà fil-koncentrazzjoni, ħedla
- uġiġħ, uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-diġestjoni li jirriżultaw fi dwejjaq wara l-ikel, thossok minfuħ, gass (flatulenza)
- telf ta' aptit
- għeja
- ħakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda inkluż swidija tal-ġilda fi rqajja' ta' spiss jibdeu fuq l-idejn u l-qigħan tas-saqajn

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demmm (għadd imnaqqas ta' ċelloli bojod tad-demmm jista' jagħmlek suxxettibbli għall-infezzjoni)
- problemi bil-fwied u l-frixa
- aċidi grassi (trigliceridi), bilirubina jew livelli ta' zokkor fid-demmm miżjuda

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **mhux komuni** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 pazjent):

- kollass tal-muskoli, uġiġħ jew dgħufija fil-muskoli
- anemija (għadd taċ-ċelloli ħomor tad-demmm baxx)
- sensazzjoni ta' tidwir jew tmejjil (vertiġni), tisfir, żanzin jew ħoss persistenti ieħor fil-widnejn
- vista mċajpra
- tertir ta' bard
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fl-aptit sesswali
- fwawar
- ħalq xott
- zieda fl-aptit

*It-testijiet jistgħu juru wkoll:*

- tnaqqis fil-potassju fid-demmm
- zidiet fil-kreatinina fid-demmm

- proteini fl-awrina
- zieda fil-kolesterol fid-demm

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija tal-ghadam (b'ugħigh fl-ghadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur), uġigh fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demm jistgħu jseħhu minhabba hsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

L-effetti sekondarji li ġejjin huma **rari** (dawn jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 pazjent)

- raxx u ħakk fil-ġilda kkaġunat minn reazzjoni għad-dawl tax-xemx

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

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-flixxkun u l-kartuna wara 'JIS'. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

**Flixxkun tal-HDPE li fih 30 pillola:** Ikteb id-data meta ftaħt il-flixxkun fl-ispazju pprovdut fuq it-tikketta tal-flixxkun u tal-kaxxa. Uża fi żmien 60 jum wara li tifthu għall-ewwel darba.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa.

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan**

- Is-sustanzi attivi huma efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Kull pillola miksija b'rita ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fil-pillola huma croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, sodium metabisulfite, lactose monohydrate u iron oxide red (E172).
- Din il-medicina fiha sodium metabisulfite u lactose. Ara sezzjoni 2.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fil-kisja tar-rita tal-pillola huma iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), macrogol, poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171).

### **Kif jidher Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan pilloli miksiġin b'rita huma pillola roża b'forma ta' kapsula, imnaqqxa b' 'M' fuq naħa waħda u "TME" fuq in-naħa l-oħra.

Din il-medicina hi disponibbli fi fliexken tal-plastik li fihom dessikant b'tikketta li tgħid 'TIKLUX' u 30, 90 pillola u f'pakketti multipli ta' 90 pillola li jinkludu 3 fliexken, li kull wieħed fih 30 pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

**Manifattur**

Mylan Hungary Kft  
Mylan utca 1, Komárom, 2900,  
L-Ungerija

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin  
35/36 Baldoye Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13  
L-Irlanda

Mylan Germany GmbH  
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hohe,  
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hohe, Hessen, 61352,  
L-Ġermanja

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB Tel: +370 5 205 1288

**България**

Майлан ЕООД  
Тел: +359 2 44 55 400

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

Mylan Healthcare CZ  
Tel: +420 222 004 400

**Magyarország**

Mylan EPD Kft  
Tel: + 36 1 465 2100

**Danmark**

Viartis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Deutschland**

Mylan Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6363 052

**Norge**

Mylan Healthcare Norge AS  
Tel: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**España**

Mylan Pharmaceuticals, S.L  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Mylan S.A.S  
Tel: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Mylan Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**

Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**

Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.  
Tel: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 21 412 72 56

**România**

BGP Products SRL  
Tel: + 40 372 579 000

**Slovenija**

Mylan Healthcare d.o.o..  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Mylan s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Mylan Finland OY  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Mylan AB  
Tel: + 46 855 522 750

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}.**

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