

**ANNESS I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksijin b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil phosphate ekwivalenti għal 245 mg ta' tenofovir disoproxil.

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Pillola roża miksija b'rita, ovali u konvessa miż-żewġ naħat b'dimensjonijiet ta' madwar 20.0 x 10.7 mm.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hija kumbinazzjoni ta' doża-fissa ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Hija indikata għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus-1 tal-immunodeficienza tal-bniedem (HIV-1) 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 wieħed mit-tliet komponenti kontenuti f'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva (ara sezzjoni 5.1). Ebda dejta ma hija disponibbli bħalissa minn studji kliniċi b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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-kumbinazzjoni ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u mediċini antiretrovirali oħra.

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

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

#### Pożoloġija

##### *Adulti*

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

Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fi żmien 12-il siegħa mill-ħin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir

disoproxil Zentiva kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-ħin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jieħu 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 Zentiva, għandha tittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, m'hemmx bżonn jieħu doża oħra.

Huwa rrikkmandat li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tittiehed fuq stonku vojt 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 rakkmandat li d-doża tittiehed fil-ħin 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 Zentiva fuq stonku vojt 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 limitata (ara sezzjoni 5.1).

Fejn jiġi indikat it-twaqqif tat-terapija b'wiehed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni tad-doża, hemm disponibbli 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 Zentiva, għandha tingħata konsiderazzjoni għall-half-life twila ta' efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u l-half-lives intracellulari 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 Zentiva tingħata 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 Zentiva għandu jingħata b'kawtela lill-pazjenti anzjani (ara sezzjoni 4.4).

##### *Indeboliment renali*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhix irrikkmandata għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (rata tat-tneħħija tal-kreatinina (CrCl) < 50 ml/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jeħtieġu aġġustament tal-intervall tad-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma tistax tinkiseb bil-pillola tal-kombinazzjoni (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

##### *Indeboliment epatiku*

Il-farmakokinetiċi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b'mard tal- fwiwed ħafif (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Klassi A) jistgħu jiġu ttrattati bid-doża normali rrikkmandata ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (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 Zentiva titwaqqaf 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 Zentiva fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena ma għewx determinati s'issa (ara sezzjoni 5.2).

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-pilloli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandhom jinbelgħu 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 C) (ara sezzjoni 5.2).

L-għoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimizide, bepridil, jew alkaloidi ergotina (per eżempju, 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-hajja (per eżempju, aritmiji kardijaċi, sedazzjoni fit-tul jew depressjoni respiratorja) (ara sezzjoni 4.5).

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

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

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

Għoti lil pazjenti b':

- passat fil-familja ta' mewt għall-għarrieda 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

Bħala kumbinazzjoni fissa, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom l-istess komponenti attivi, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tingħata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz ħlief jekk tkun meħtieġa għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba xebh ma' emtricitabine, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tingħata fl-istess hin ma' analogi cytidine oħra, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' didanosine mhux irrikkmandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhux rakkmandat peress li l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir u voxilaprevir huma mistennija li jonqsu wara l-għoti flimkien ma' efavirenz li jwassal 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'kumbinazzjoni 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 ibbażat fuq il-PI

Dejta li hemm disponibbli bħalissa tindika tendenza li f'pazjenti fuq reġim ta' trattament antiretrovirali ibbażat 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-reqqa għal żidiet fl-għadd 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.

##### Effetti 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 żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8). Huwa rrikkmandat li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tittiehed fuq stonku vojta, preferibbilment fil-hin tal-irqad.

##### Mard tal-fwied

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' ġewx stabbiliti f'pazjenti b'disturbi sinifikanti diġà eżistenti tal-fwied (ara sezzjoni 5.2).

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hija kontra-indikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3) u mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Peress li efavirenz jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema ta' CYP, għandha tiġi eżerċitata kawtela waqt l-ghoti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva lil pazjenti b'indeboliment epatiku hafif. 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 hażina 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 jehtieg li jiġi evalwat kontra r-riskji potenzjali ta' tossiċità tal-fwied sinifikattiva. F'pazjenti bħal dawn, għandhom jiġu kkunsidrati l-interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

#### *Avvenimenti epatiċi*

Rapporti wara t-tqegħid 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 indipendenti minn funzjoni epatika hażina diġà eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju.

#### *Pazjenti bl-HIV u 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-trattament tal-HIV għall-immaniġġjar ottimu ta' infezzjoni tal-HIV f'pazjenti ko-infettati bl-HBV.

F'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-trattament ta' infezzjoni HBV kronika. Emtricitabine u tenofovir individwalment u f'kombinazzjoni wrew attività kontra l-HBV fi studji farmakodinamiċi (ara sezzjoni 5.1). Esperjenza klinika limitata tissuggerixxi li emtricitabine u tenofovir disoproxil għandhom attività kontra l-HBV meta jintużaw f'terapija antiretrovirali kombinata biex tikkontrolla infezzjoni tal-HIV. It-twaqqif ta' terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV jista' jkun assoċjat ma' taħrix tal-epatite sever u akut. Pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV li jwaqqfu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jehtieg li jkunu sorveljati mill-qrib b'follow-up kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju għal mill-anqas erba' xhur wara t-twaqqif tat-trattament 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-trattament mhuwiex rakkomandat minhabba li t-taħrix tal-epatite wara t-trattament 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 Zentiva.

## 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 avzati biex jekk jesperjenzaw sintomi bħal depressjoni severa, psikożi jew ideat ta' suwiċidju, huma għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih biex dan jevalwa l-possibilità 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 ħolm 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-uġiġħ ta' ras ġie rrapportat fi studji kliniċi b'emtricitabine (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi tas-sistema nervuża assoċjati ma' efavirenz ġeneralment jibdeu 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 isehħu, dawn is-sintomi komuni x'aktarx li jitjiebu 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-koncentrazzjonijiet 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 Zentiva mhix irrikkmandata għal pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (it-tneħħija tal-krejinina < 50 ml/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever jeħtieġu aġġustament fid-doża ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil li ma jistax jinkiseb bil-pillola kkombinata (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Għandu jiġi evitat l-użu ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' jew wara 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 akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux sterojdi (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 Zentiva jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

Insuffiċjenza renali, indeboliment renali, livell għoli ta' krejinina, ipofosfatimja 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-krejinina tiġi kkalkulata fil-pazjenti kollha qabel tinbeda terapija b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u l-funzjoni renali (it-tneħħija tal-krejinina u

l-fosfat fis-serum) jiġu wkoll issorveljati wara ġimagħtejn sa erba' ġimgħat 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-krejinina titnaqqas għal < 50 ml/min fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jirċievi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, il-funzjoni renali jeħtieġ li tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgħa, fosthom kejl tal-koncentrazzjonijiet ta' glukows fid-dem, potassju fid-dem u glukows fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Peress li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva hija prodott ikkombinat u l-intervall tad-dożaġġ tal-komponenti individwali ma jistax jinbidel, it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi interrott f'pazjenti b'rata tat-tneħħija tal-krejinina < 50 ml/min ikkonfermata jew tnaqqis fil-fosfat fis-serum għal < 1.0 mg/dl (0.32 mmol/l). Il-waqfien tat-trattament bi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu wkoll jiġi kkunsidrat f'każ ta' tnaqqis progressiv tal-funzjoni renali meta l-ebda kawża oħra ma tkun giet identifikata. Meta jkun indikat twaqqif tat-terapija b'wiehed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża hemm disponibbli preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil.

### Effetti fl-għadam

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċċa 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 prossimali tal-kliewi kkaġunata minn tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.8).

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD, *bone mineral density*). Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgħa (GS-99-903) li qabbel tenofovir disoproxil ma' stavudine mogħti flimkien ma' lamivudine u efavirenz f'pazjenti 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 t-tibdil fil-bijomarkaturi tal-għadam mil-linja bażi kienu oġhla b'mod sinifikanti fil-grupp tat-trattament ta' tenofovir disoproxil fil-144 ġimgħa. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimgħa. Madankollu, ma kienx hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament rilevanti matul 144 ġimgħa 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 imsaħħa. 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, għandha tinkiseb konsultazzjoni xierqa.

### Reazzjonijiet fil-ġilda

Raxx ħafif għal moderat ġie rrapportat bil-komponenti individwali ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ir-raxx assoċjat mal-komponent efavirenz ġeneralment jirrisolvi b'terapija li tkompli. Antistamini u/jew kortikosteroidi adattati jistgħu jtejbu t-tollerabilità u jhaffu r-risoluzzjoni tar-raxx. Raxx sever assoċjat ma' nfafet, deskwamazzjoni niedja jew ulċerazzjoni ġew irrapportati 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 Zentiva jeħtieġ li titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx sever bi nfafet, deskwamazzjoni, involviment mukożali jew deni. L-esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li waqqfu sustanzi antiretrovirali oħra tal-klassi NNRTI hija limitata. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir



disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni tal-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż., is-sindromu ta' Stevens-Johnson) waqt li jkunu qed jieħdu NNRTI.

### Parametri tal-piż u metaboliċi

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti tal-kura, filwaqt li għaż-zieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, 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 tal-mitokondrija fi trabi li huma negattivi għal HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti l-kura b'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrapportati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja), u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlajpejżimja). Dawn l-avvenimenti ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deħru iktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonja, konvulżjoni, imġieba mhux normali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew huwiex permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija espota fl-utru għall-analogi tan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa, b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. 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' tqum reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatiċi jew residwi u tikkaguna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel f'it gimgħat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjiċi 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 jseħhu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

### Osteonekrosi

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li hija multifattorja (inkluż l-użu ta' kortikosteroidi, konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni severa, indiċi aktar għoli tal-massa tal-ġisem), każijiet ta' osteonekrosi 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 uġiġh fil-ġogi, ebusija fil-ġogi jew diffikultà fil-moviment.

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

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandha tiġi evitata 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 ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk għandha tinghata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jinghataw it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (ara sezzjoni 4.2).

## Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Minhabba li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li għet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' ssehh b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Studji ta' interazzjoni fuq dawn is-sustanzi twettqu biss f'adulti.

Bħala kombinazzjoni fissa, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhiex tinghata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħrajn li fihom xi komponenti bħalma huma, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tinghata flimkien ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz hlief jekk tkun meħtieġa għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba s-similaritajiet ma' emtricitabine, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhiex tinghata fl-istess hin ma' analogi ta' cytidine oħrajn bħal lamivudine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tinghata 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma meta mogħtija fl-istess hin ma' efavirenz. Efavirenz jista' jkun induttur ta' CYP2C19 u CYP2C9; madankollu, inibizzjoni għet osservata wkoll *in vitro* u l-effett nett tal-għoti fl-istess hin ma' substrati ta' dawn l-enzimi mhux iċċar (ara sezzjoni 5.2).

L-għoti flimkien ta' efavirenz ma' metamizole, li huwa induttur ta' enzimi metabolizzanti inklużi CYP2B6 u CYP3A4, jista' jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċja klinika. Għalhekk, hija rrakkomandata l-kawtela meta metamizole u efavirenz jinghataw fl-istess hin; ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-mediċina għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.

L-esponiment għal efavirenz jista' jiżdied meta jinghata ma' prodotti mediċinali (eżempju ritonavir) jew ikel (eżempju, meraq tal-grejpfrut) li jimpedixxu attivitá ta' CYP3A4 jew CYP2B6. Komposti jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex (per eżempju estratti ta' Ginkgo biloba u St. John's Wort) li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jikkawżaw tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz. L-użu konkomitanti ta' St. John's Wort huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' Ginkgo biloba mhux irrikkmandat (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 oħrajn huwa wiehed baxx.

## Interazzjoni tat-test kannabinojde

Efavirenz ma jehilx ma' riċetturi kannabinojde. Riżultati pożittivi foloz ta' testijiet kannabinojde tal-awrina ġew irrapportati b'xi assaġġi ta' screening f'suġġetti mhux infettati u f'pazjenti infettati bl-HIV

li rċevew efavirenz. F'każijiet bħal dawn huwa rakkomandat li jsir ittestjar konfermatorju b'metodu aktar speċifiku bħal kromatografija tal-gass/spettrometrija tal-massa.

### Kontra-indikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhiex tingħata fl-istess hin ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew ergot alkaloids (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine), minħabba li l-inibizzjoni tal-metaboliżmu tagħhom tista' twassal għal episodji ta' perikli serji għas-saħħa (ara sezzjoni 4.3).

#### *Elbasvir/grazoprevir*

L-għoti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat għaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1).

#### *Voriconazole*

L-għoti fl-istess hin ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat. Billi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel; għaldaqstant, voriconazole u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhomx jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.3 u t-Tabella 1).

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

L-għoti fl-istess hin ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u St. John's wort jew preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort huwa kontra-indikat. Il-livelli ta' efavirenz fil-plażma jistgħu jitnaqqsu bl-użu konkomitanti ta' St. John's wort minħabba l-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina u/jew proteini ta' trasport minn St. John's wort. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jieħu 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 induttiv ta' St. John's wort jista' jippersisti għal mill-anqas ġimagħtejn wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.3).

#### *Mediċini li Jtawlu QT*

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva huwa kontra-indikat mal-użu konkomitanti ta' mediċini li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QTc u jistgħu jwasslu għal Torsade de Pointes, bħal: antiarritmiċi 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 hin ta' atazanavir/ritonavir u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

#### *Didanosine*

L-għoti fl-istess hin ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u didanosine mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

#### *Sofosbuvir/velpatasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir*

L-għoti fl-istess hin ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva ma' prodotti medicinali li jnaqqsu l-funzjoni renali jew li jikkompetu ghal sekrezzjoni tubulari attiva (eż. cidofovir) jistghu iżidu l-koncentrazzjonijiet fis- serum ta' emtricitabine, tenofovir u/jew il-prodotti medicinali amministrati fl-istess hin.

L-użu ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi evitat mal-użu fl-istess hin jew 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).

### *Praziquantel*

L-użu flimkien ta' praziquantel ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat minhabba tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' praziquantel fil-plażma, b'riskju ta' falliment tat-trattament minhabba żieda fil-metabolizmu tal-fwied ikkawżat minn efavirenz. F'każ li l-kombinazzjoni tkun mehtieġa, tista' tiġi kkunsidrata doża miżjuda ta' praziquantel.

### Interazzjonijiet oħrajn

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

**Tabella 1: Interazzjonijiet bejn Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jew il-komponenti individwali tiegħu u prodott medicinali oħra**

<b>Prodott medicinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-medicina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (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./ 300 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 għal ↓ 3) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 50 għal ↑ 5) C <sub>min</sub> : ↓ 26% (↓ 46 għal ↑ 10)  L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir ma' tenofovir irriżulta f' esponiment akbar għal tenofovir. Koncentrazzjonijiet oghla ta' tenofovir jistghu jqawwu l-episodji avversi assoċjati ma' tenofovir, fosthom disturbi renali.	L-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<p>Atazanavir/ritonavir/ Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)</p> <p>Atazanavir/ritonavir/ Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)</p>	<p>Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% għal ↑ 10%) C<sub>max</sub>: ↑ 17%* (↑ 8 għal ↑ 27) C<sub>min</sub>: ↓ 42%* (↓ 31 għal ↓ 51)</p> <p>Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% għal ↑ 26%) C<sub>max</sub>: ↔*/** (↓ 5% għal ↑ 26%) C<sub>min</sub>: ↑ 12%*/** (↓ 16 għal ↑ 49) (Induzzjoni ta' CYP3A4). * Meta mqabbla ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis f' atazanavir C<sub>min</sub> jista' jkollu impatt negattiv fuq l-effikaċja ta' atazanavir. ** abbaži ta' tqabbil storiku.</p> <p>L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat.</p>	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
<p>Darunavir/ritonavir/ Efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)</p> <p>*doži inqas minn dawg rakkomandati; sejbiet simili huma mistennija bid-doži rakkomandati.</p>	<p>Darunavir: AUC: ↓ 13% C<sub>min</sub>: ↓ 31% C<sub>max</sub>: ↓ 15% (Induzzjoni ta' CYP3A4)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% C<sub>min</sub>: ↑ 17% C<sub>max</sub>: ↑ 15% (Inibizzjoni ta' CYP3A4)</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jirriżulta f' darunavir C <sub>min</sub> subottimali. Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jkun se jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, ir- reġim ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum għandu jintuża.
<p>Darunavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)</p> <p>*doża inqas minn dik rakkomandata</p>	<p>Darunavir: AUC: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 22% C<sub>min</sub>: ↑ 37%</p>	Darunavir/ritonavir għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taħt. Is-sorveljanza tal-funzjoni renali tista' tkun indikata, partikularment f' pazjenti b' mard sistemiku jew tal-kliewi diġà eżistenti jew f' pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini nefrotossiċi.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Ibbazata fuq il-mogħdijiet ta' tneħħija differenti, l- ebda interazzjoni mhi mistennija.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u fosamprenavir/ritonavir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża. Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C<sub>min</sub>: ↓ 40%</p> <p>Tnaqqis simili fl-espożizzjonijiet għal indinavir ġew osservati meta indinavir 1,000 mg q8h ingħata flimkien ma' efavirenz 600 mg q.d. (Induzzjoni ta' CYP3A4) Għall-ghoti ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.</p>	M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad- doża għal indinavir meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Filwaqt li s-sinifikat kliniku ta' koncentrazzjonijiet innaqqsa ta' indinavir ma gietx stabbilit, id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata għandu jiġi kkunsidrat meta jintgħazel reġim li jkun fih efavirenz, komponent ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u indinavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
Indinavir/ Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/300 mg q.d.)	<p>Indinavir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	

<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina</b> <b>Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90%, jekk disponibbli (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./ 300 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51% (↑ 37 għal ↑ 66)  Konċentrazzjonijiet akbar ta' tenofovir jistgħu jqawwu l-episodji avversi assoċjati ma' tenofovir, fosthom disturbi renali.	M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad-doża għal lopinavir/ritonavir meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-ghoti fl-istess hin ta' lopinavir/ritonavir u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhux rakkomandat.
Lopinavir/ritonavir kapsuli rotob jew soluzzjoni orali/Efavirenz  Lopinavir/ritonavir pilloli/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./600 mg q.d.)  (500/125 mg b.i.d./600 mg q.d.)	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).  Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: ↓ 30-40%  Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: simili għal lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz. Hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' lopinavir/ritonavir meta mogħti 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.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	<p>Ritonavir: AUC fil-ghodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33) AUC fil-ghaxija: ↔ C<sub>max</sub> fil-ghodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38) C<sub>max</sub> fil-ghaxija: ↔ C<sub>min</sub> fil-ghodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86) C<sub>min</sub> fil-ghaxija: ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34) C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46) (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP)</p> <p>Meta efavirenz inġhata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, il-kombinazzjoni ma kinetx ittollerata tajjeb (per eżempju, kien hemm sturdament, dardir, parasteżija u livelli għolja ta' enzimi fil-fwied). M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli dwar it- tollerabilità ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).</p>	L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir f'dozi ta' 600 mg u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat. Meta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tintuża ma' doża baxxa ta' ritonavir, il-possibilità ta' żieda fl-inċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz għandha tiġi kkunsidrata, minhabba l- possibilità ta' interazzjoni farmakodinamika.
Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Ritonavir/ Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	



<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
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 fuq.	M'hemmx biżżejjed informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni tad- doża għal saquinavir/ritonavir meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L- għoti fl-istess hin ta' saquinavir/ritonavir u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhuwiex rakkomandat. L-użu ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva f' kombinazzjoni ma' saquinavir bhala l- uniku inibitur tal-protease mhuwiex rakkomandat.
Saquinavir/ritonavir/ Tenofovir disoproxil	Ma kienx hemm interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil gie ko- amministrat ma' saquinavir imsahħa b'ritonavir.	
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 għal ↓ 51) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 37 għal ↓ 62)  Il-konċentrazzjonijiet 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./300 mg q.d.)	Maraviroc: AUC <sub>12h</sub> : ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir mhux imkejla, l-ebda effett mhu mistenni.	
Maraviroc/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Inibitur tat-trasferiment ta' integrase strand</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża waħda/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12h</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u raltegravir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid- doża.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C <sub>12h</sub> : ↑ 3% C <sub>max</sub> : ↑ 64% (mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf)  Tenofovir: AUC: ↓ 10% C <sub>12h</sub> : ↓ 13% C <sub>max</sub> : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
<b>NRTIs u NNRTIs</b>		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji speċifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs oħra għajr lamivudine, zidovudine u tenofovir disoproxil. Ma nstabux u m'għandhomx ikunu mistennija interazzjonijiet kliniċi sinifikanti billi l- NRTIs jiġu metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u mogħdijiet ta' tneħħija.	Minhabba x-xebh bejn lamivudine u emtricitabine, komponent ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tingħata fl-istess hin ma' lamivudine (ara sezzjoni 4.4).
NNRTIs/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs rriżulta mhux ta' benefiċċju f' termini ta' effikaċja u sigurtà, l-ghoti fl-istess hin ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u NNRTI iehor mhuwiex rakkomandat.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Didanosine/ Tenofovir disoproxil	L-ghoti fl-istess hin ta' tenofovir disoproxil u didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40-60% fl-esponiment sistemiku għal didanosine.	L-ghoti fl-istess hin ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u didanosine mhuwiex rakkomandat. Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-
Didanosine/Efavirenz	L-interazzjoni ma' gietx studjata	reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata	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 intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jigifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati gholjin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
<b>Antivirali ta' epatite Ċ</b>		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	<p>Elbasvir: AUC: ↓ 54% C<sub>max</sub>: ↓ 45% (induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp - effett fuq elbasvir)</p> <p>Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C<sub>max</sub>: ↓ 87% (induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp - effett fuq grazoprevir)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	L-ghoti fl-istess hin ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikata għaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir. Dan it-telf huwa minhabba t-tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' elbasvir/grazoprevir fil-plażma kkawżat mill-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal elbasvir/grazoprevir għal aktar informazzjoni.

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<p><i>Mistenni:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓</p>	<p>L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz, komponent ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 Zentiva mhux rakkomandat. Għal aktar tagħrif irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jiġi preskritt glecaprevir/pibrentasvir</p>
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/300 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 to ↓ 25) C<sub>max</sub>: ↓ 34% (↓ 41 to ↑ 25) C<sub>min</sub>: ↓ 34% (↓ 43 to ↑ 24)</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 to ↑ 123) C<sub>max</sub>: ↑ 79% (↑ 56 to ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 163% (↑ 137 to ↑ 197)</p>	<p>L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. L-esponiment żejjed ta' tenofovir jista' jharrax reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi tal-kliwi. Il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi mmonitojrata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4)</p>

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 38% (↑ 14 to ↑ 67)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 to ↓ 43) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 57 to ↓ 36) C<sub>min</sub>: ↓ 57% (↓ 64 to ↓ 48)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 to ↑ 94) C<sub>max</sub>: ↑ 77% (↑ 53 to ↑ 104) C<sub>min</sub>: ↑ 121% (↑ 100 to ↑ 143)</p>	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir u voxilaprevir. It-tehid flimkien ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex irrakkomandat (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.  <i>Mistenni:</i> Voxilaprevir: ↓	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 19% (↓ 40 to ↑ 10)</p> <p>GS-331007<sup>1</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↓ 23% (↓ 30 to ↑ 16)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtricitabine: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 25% (↑ 8 to ↑ 45) C<sub>min</sub>: ↔</p>	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u sofosbuvir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid- doża.
<b>Antibijotiċi</b>		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	<p>Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C<sub>max</sub>: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35)</p> <p>Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C<sub>max</sub>: ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↑ 11% (↑ 3 għal ↑ 19) (Induzzjoni ta' CYP3A4)</p> <p>Żviluppa raxx f' 46% tal-voluntiera mhux infettati li rċevew efavirenz u clarithromycin.</p>	Is-sinifikat kliniku ta' dan it-tibdil fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma mhuwex magħruf. Jistgħu jiġu kkunsidrati alternattivi għal clarithromycin (eż. azithromycin). Antibijotiċi makrolidi oħra, bħal erythromycin, ma għewx studjati f' kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Clarithromycin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Clarithromycin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Antimikobatterċi</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 għal ↓ 56)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1) (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Wieħed għandu jikkunsidra li jirdoppja d- doża ta' rifabutin f' reġimi fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-ġimgħa flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. L- effett kliniku ta' dan l- aġġustament fid-doża ma ġiex evalwat adegwatament. Għandu jġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wieħed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).
Rifabutin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (Induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6)	Meta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tittiehed ma' rifampicin f' pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, doża addizzjonali ta' 200 mg/gurnata (800 mg total) ta' efavirenz tista' ttiprovdi esponiment simili għal doża ta' 600 mg efavirenz kuljum, meta tittiehed mingħajr rifampicin. L- effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma ġiex evalwat adegwatament. Għandu jġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wieħed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' rifampicin meta jingħata ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./ 300 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔	
Rifampicin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Antifungali</b>		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	<p>Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 għal ↓ 53) C<sub>max</sub>: ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C<sub>min</sub>: ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4)</p> <p>Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C<sub>max</sub>: ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 43% (↓ 18 għal ↓ 60)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↔</p>	Billi ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni tad- doża għal itraconazole meta użat ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, għandu jiġi kkunsidrat trattament antifungali alternattiv.
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% (Indużzjoni ta' UDP-G)	L-użu konkomitanti ta' posaconazole u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi evitat hief jekk il-benefiċċju lill-pazjent ikun akbar mir- 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.)	<p>Voriconazole: AUC: ↓ 77% C<sub>max</sub>: ↓ 61%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 44% C<sub>max</sub>: ↑ 38% (inibizzjoni kompetittiva ta' metabolizmu ossidattiv)</p> <p>L-ghoti fl-istess hin ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).</p>	Billi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva huwa prodott ikkombinat ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tiġi mibdula; għalhekk, voriconazole u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma għandhomx jingħataw flimkien.
Voriconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Voriconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	



Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>Mediċini kontra l-malarja</b>		
Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 doži ta' 4 pilloli kollha fuq 3 ijiem/600 mg q.d.)	<p>Artemether: AUC: ↓ 51% C<sub>max</sub>: ↓ 21%</p> <p>Dihydroartemisinin (metabolit attiv): AUC: ↓ 46% C<sub>max</sub>: ↓ 38%</p> <p>Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 17% C<sub>max</sub>: ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)</p>	Peress li tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' mediċini kontra l-malarja, kawtela hija rakkomandata meta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u l-pilloli ta' artemether/lumefantrine jingħataw flimkien.
Artemether/Lumefantrine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Artemether/Lumefantrine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (250/100 mg doża waħda/600 mg q.d.)	<p>Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 għal ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 44% (↓ 20 għal ↓ 61)</p> <p>Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 għal ↓ 65) C<sub>max</sub>: ↔</p>	L-ghoti konkomitanti ta' atovaquone/proguanil ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi evitat.
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>ANTIKONVULSIVI</b>		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C<sub>min</sub>: ↓ 35% (↓ 24 għal ↓ 44)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C<sub>min</sub>: ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6)</p> <p>L-ghoti flimkien ta' dozi oghla jew ta' efavirenz jew ta' carbamazepine ma ġiex studjati.</p>	<p>Ma tistax issir rakkomandazzjoni tad-doża għall-użu ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' carbamazepine.</p> <p>Għandu jiġi kkunsidrat antikonvulsiv alternattiv. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament.</p>
Carbamazepine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġiex studjata.	
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġiex studjata.	
Phenytoin, phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma sottostrati ta' isozimi CYP	L-interazzjoni ma ġiex studjata b'efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra li huma sottostrati ta' isozimi ta' CYP b'efavirenz.	Meta Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tingħata fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun sottostrat ta' isozimi CYP, għandu jsir monitoraġġ perjodiku 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 Zentiva u valproic acid jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal kontroll ta' aċċessjonijiet.
Valproic acid/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġiex studjata.	
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġiex studjata.	

<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90%, jekk disponibbli (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mhumiex mistennija interazzjonijiet kliniċi sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin huma esklussivament eliminati mhux mibdula fl-awrina u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u mogħdijiet ta' tneħħija bħal efavirenz.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u vigabatrin jew gabapentin jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid- doża.
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 tal-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol potenzjalment jiżdiedu jew jitnaqqsu minn efavirenz.	Aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol jista' jkun meħtieġ meta jingħataw fl- istess hin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
<b>ANTIDEPRESSIVI</b>		
<b>Inibituri Selettivi tal-Assorbiment mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)</b>		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Meta tingħataw fl-istess hin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, iż-żidiet fid- doża ta' sertraline għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku.
Sertraline/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Sertraline/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u paroxetine jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid- doża.
Paroxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Billi fluoxetine jaqsam profil metaboliku simili ma' paroxetine, jiġifieri effett inibitorju qawwi ta' CYP2D6, huwa mistenni nuqqas simili ta' interazzjoni għal fluoxetine.	Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u fluoxetine jistgħu jingħataw fl-istess hin 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 wahda (tnixxija sostnuta)/ 600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 għal ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 47)  Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 għal ↑ 80) (induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-dożaġġ ta' bupropion għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. Ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal efavirenz.
Bupropion/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>SUSTANZI KARDJOVASKULARI</b>		
<b>Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C<sub>max</sub>: ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C<sub>min</sub>: ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75)</p> <p>Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C<sub>max</sub>: ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C<sub>min</sub>: ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75)</p> <p>N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C<sub>max</sub>: ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C<sub>min</sub>: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52)</p> <p>Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C<sub>max</sub>: ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C<sub>min</sub>: ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhix meqjusa klinikament sinifikanti.</p>	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem meta jingħata fl-istess hin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem).
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 b'efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali tal-kalċju li jkun sottostrat ta' enzima CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju.	L-aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju meta jingħataw fl-istess hin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju).

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI</b>		
<b>Inibituri HMG Co-A Reductase</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C<sub>max</sub>: ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26)</p> <p>2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C<sub>max</sub>: ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23)</p> <p>4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C<sub>max</sub>: ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51)</p> <p>Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C<sub>max</sub>: ↓ 20% (↓ 2 għal ↓ 26)</p>	<p>Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatin meta jingħata fl-istess ħin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-atorvastatin).</p>
Atorvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Atorvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 għal ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	
Pravastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Pravastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	<p>Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 għal ↓ 73) C<sub>max</sub>: ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79)</p> <p>Aċidu Simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58)</p> <p>Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C<sub>max</sub>: ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 78) (Induzzjoni ta' CYP3A4)</p> <p>L-għoti fl-istess ħin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwax il-valuri AUC jew C<sub>max</sub> ta' efavirenz.</p>	<p>Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin meta jingħata fl-istess ħin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin).</p>
Simvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Rosuvastatin/Efavirenz	<p>L-interazzjoni ma gietx studjata.</p> <p>Rosuvastatin fil-biċċa l-kbira tiegħu jiġi eliminat mhux mibdul permezz tal-ippurġar, u għalhekk interazzjoni ma' efavirenz mhijiex mistennija.</p>	<p>Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u rosuvastatin jistgħu jingħataw fl-istess ħin mingħajr aġġustament fid-doża.</p>
Rosuvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>KONTRACETTIVI ORMONALI</b>		
Orali: Ethinylestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↓ 8% (↑ 14 għal ↓ 25)</p> <p>Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 għal ↓ 67) C<sub>max</sub>: ↓ 46% (↓ 39 għal ↓ 52) C<sub>min</sub>: ↓ 82% (↓ 79 għal ↓ 85)</p> <p>Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 għal ↓ 87) C<sub>max</sub>: ↓ 80% (↓ 77 għal ↓ 83) C<sub>min</sub>: ↓ 86% (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni ta' metabolizmu)</p> <p>Efavirenz: l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-effetti mhuwiex magħruf.</p>	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal- kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Ethinylestradiol/ Tenofovir disoproxil (-/300 mg q.d.)	<p>Ethinylestradiol: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	
Norgestimate/Ethinylestradiol/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	



Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Injezzjoni: Depomedroxyprogesteron e acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju li dam 3 xhur dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet oħra fuq l-effett farmaċewtiku, 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.	Minhabba l-informazzjoni limitata disponibbli, għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
DMPA/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
DMPA/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	Tnaqqis fl-esponiment ta' etonogestrel jista' jkun mistenni (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' kontraċettivi li ma ħadmx b'etonogestrel f'pazjenti esposti għal efavirenz.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Etonogestrel/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja 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 Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
<b>IMMUNOSOPPRESSANTI</b>		
Immunosoppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. ↓ fl-esponiment tal-immunosoppressant tista' tkun mistennija (induzzjoni ta' CYP3A4). Dawn l-immunosoppressanti mhumiex mistennija li jkollhom impatt fuq l-esponiment ta' efavirenz.	Aġġustamenti fid-doża tal-immunosoppressant jistgħu jkunu mehtieġa. Hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjonijiet tal-immunosoppressant għal mill-inqas ġimgħatejn (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta tibda' jew twaqqaf il-kura
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./200 mg/300 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'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
<b>OPIOIDS</b>		
Methadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 għal ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (Induzzjoni ta' CYP3A4)  Fi studju ta' utilizzaturi tal-mediċina mill- vira infettati bl-HIV, l-ghoti fl-istess ħin ta' efavirenz mal-methadone rriżulta fi tnaqqis fil-livelli tal-methadone fil-plażma u sinjali ta' opiate withdrawal. Id-doża tal-methadone giet miżjuda b'medja ta' 22% biex jittaffew is-sintomi tal-withdrawal.	L-ghoti konkomitanti ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandu jiġi evitat minħabba r-riskju ta' titwil ta' QTc (ara sezzjoni 4.3).
Methadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./300 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔  Tenofovir: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔	

<b>Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)</b>
Methadone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Buprenorphine/naloxone/ Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50%  Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71%  Efavirenz: L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Minkejja t-tnaqqis fl-esponiment ta' buprenorphine, l-ebda pazjenti ma wrew sintomi ta' effetti ta' meta tieqaf tiehu l-mediċina. Agġustament fid-doża ta' buprenorphine jista' ma jkunx neċessarju meta jingħata fl-istess hin ma' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
Buprenorphine/naloxone/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Buprenorphine/naloxone/ Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

<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 giex 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 ingħata fl-istess hin ma' emtricitabine jew ribavirin.

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

##### Nisa li jistgħu jgħorġu tqal (ara hawn taħt u sezzjoni 5.3)

It-tqala għandha tiġi evitata f'nisa li qed jirċievu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Nisa li jistgħu jgħorġu tqal għandu jsir ilhom test tat-tqala qabel tinbeda Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

##### Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Kontraċezzjoni barriera għandha dejjem tintuża ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni (per eżempju, kontraċettivi orali jew ormonali, ara sezzjoni 4.5) waqt terapija b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Minhabba l-half-life twila ta' efavirenz, huwa rikkmandat l-użu ta' miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati għal 12-il ġimgha wara t-twaqqif ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

##### Tqala

###### *Efavirenz*

Kien hemm seba' rapporti retrospettivi ta' sejbiet konsistenti ma' difetti fit-tubu tan- nervituri, inkluż meningomajelosil, kollha f'ommijiet esposti għal korsijiet li kien fihom efavirenz (eskluz kwalunkwe pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz) fl-ewwel trimestru. Ġew irrapportati żewġ każijiet addizzjonali (1 prospettiv u 1 retrospettiv) inkluż episodji konsistenti ma' difetti fit-tubu newrali bil-pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil. Ma setax jiġi stabbilit jekk dawn il-każijiet kinux ikkawżati bl-użu ta' efavirenz, u d-

denominatur mhux magħruf. Minhabba li difetti fit-tubu tan-nervituri jseħhu fl-ewwel 4 ġimgħat tal-iżvilupp tal-fetu (meta t-tubi tan-nervituri jkunu ssigillati), dan ir-riskju potenzjali jkun jghodd 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 fit-twelid l-oħrajn kienu simili għal dawk li deħru 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 difettużi 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 1000 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 Zentiva m' għandhux jintuża waqt it-tqala hliet meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-ttrattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara.

#### Treddiġh

Intwera li efavirenz, emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Ir-riskju għat-trabi mhux eskluż. Għalhekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m' għandhux jintuża waqt it- treddiġh.

Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

#### Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effetti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fil-bniedem. Studji f'animali ma jurux effetti hżiena 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 irrapportat sturdament. Efavirenz jista' jikkaguna wkoll koncentrazzjoni mxekkla u/jew somnolenza. 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 disturbti psikjatriċi (16%), disturbti fis-sistema nervuża (13%), u disturbti gastro-intestinali (7%).

Reazzjonijiet severi tal-ġilda bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme; reazzjonijiet avversi newropsikjatriċi (li jinkludu dipressjoni 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 renali, insuffiċjenza renali u avvenimenti mhux komuni ta' tubulopatija renali prossimali (inkluż is-sindromu ta' Fanconi) li xi kultant iwasslu għal anormalitajiet tal-ġhadam (li b'mod mhux frekwenti jikkontribwixxu għal ksur) kienu wkoll irrappurtati. Sorveljanza tal-funzjoni renali hi rakkomandata għal pazjenti li jkunu qed jirċievu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

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

L-għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mal-ikel jista' jżid l-esponiment għal efavirenz u jwassal għal zieda 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 taħt bis-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem, frekwenza u l-komponent(i) ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva li għalihom ir-reazzjonijiet avversi huma attribwibbli. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa għandhom jitniżżlu skont is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), 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 tal-kombinazzjoni 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 irrappurtati fi studju AI266073 (fuq perjodu ta' 48 ġimgħa; n=203), li ma' ġewx assoċjati ma' wiehed mill-komponenti individwali ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, jinkludu:

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

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

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika:</b>			
Komuni		newtropenja	
Mhux komuni		anemija <sup>1</sup>	
<b>Disturbi fis-sistema immuni:</b>			
Komuni		reazzjoni allergika	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva		

	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</b>			
Komuni ħafna			ipofosfatimja <sup>2</sup>
Komuni	ipertrigliceridimja <sup>3</sup>	iperqličemija, ipertrigliceridimja	
Mhux komuni	iperkolesterolimja <sup>3</sup>		ipokolimja <sup>2</sup>
Rari			ačidozi lattika
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<b>Disturbi psikjatriči:</b>			
Komuni	depressjoni (severa f <sup>1.6%</sup> ) <sup>3</sup> , ansjeta <sup>3</sup> , ħolm anormali <sup>3</sup> , insomnja <sup>3</sup>	ħolm anormali, insomnja	
Mhux komuni	attentat ta' suwičidju <sup>3</sup> , ideat dwar suwičidju <sup>3</sup> , psikoži <sup>3</sup> , manija <sup>3</sup> , paranojja <sup>3</sup> , allučinazzjoni <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	suwičidju komplut <sup>3,4</sup> , delużjoni <sup>3,4</sup> , nevroži <sup>3,4</sup>		
<b>Disturbi fis-sistema nervuża:</b>			
Komuni ħafna		uġiġħ ta' ras	sturdament
Komuni	disturbi ċelebrali tal-koordinazzjoni u tal-bilanč <sup>3</sup> , somnolenza (2.0%) <sup>3</sup> , uġiġħ ta' ras (5.7%) <sup>3</sup> , disturb tal-attenzjoni (3.6%) <sup>3</sup> , sturdament (8.5%) <sup>3</sup>	sturdament	uġiġħ ta' ras
Mhux komuni	ačessjonijiet <sup>3</sup> , amnesija <sup>3</sup> , ħsibijiet anormali <sup>3</sup> , atassja <sup>3</sup> , ko-ordinazzjoni anormali <sup>3</sup> , aġitazzjoni <sup>3</sup> , roġħda		
<b>Disturbi fl-ġhajnejn:</b>			
Mhux komuni	vista mčajpra		
<b>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</b>			
Mhux komuni	żanżin fil-widnejn, vertiġini		
<b>Disturbi vaskulari:</b>			
Mhux komuni	fwawar		
<b>Disturbi gastro-intestinali:</b>			
Komuni ħafna		dijarea, dardir	dijarea, rimettar, dardir
Komuni	dijarea, rimettar, uġiġħ addominali, dardir	amylase ġħolja inkluża amylase pankreatika ġħolja, lipase fis-serum ġħoli, rimettar, uġiġħ addominali, dispepsja	uġiġħ addominali, distensjoni addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni	pankreatite		pankreatite

	<b>Efavirenz</b>	<b>Emtricitabine</b>	<b>Tenofovir disoproxil</b>
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</b>			
Komuni	aspartate aminotransferase (AST) għolja, alanine aminotransferase (ALT) għolja, gamma-glutamyltransferase (GGT) għolja	AST fis-serum għolja u/jew ALT fis-serum għolja, iperbilirubinimja	transaminases miżjuda
Mhux komuni	epatite akuta		
Rari	insuffiċjenza tal-fwied <sup>3,4</sup>		stejatoži epatika, epatite
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda:</b>			
Komuni ħafna	raxx (moderat-sever, 11.6%, il-gradi kollha, 18%) <sup>3</sup>		raxx
Komuni	ħakk	raxx vesikulobulluż, raxx pustulari, raxx makulopapulari, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal- kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) <sup>1</sup>	
Mhux komuni	sindromu Stevens-Johnson, eritema multiforme <sup>3</sup> , raxx sever (< 1%)	anġjoedema <sup>4</sup>	
Rari	dermatite fotoallergika		anġjoedema
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</b>			
Komuni ħafna		creatine kinase elevat	
Mhux komuni			rabdomijolosi <sup>2</sup> , dgħjufija fil-muskoli <sup>2</sup>
Rari			osteomalaċja (li tidher bħala wġiġħ fl-għadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) <sup>2,4</sup> , mijopatija <sup>2</sup>
<b>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</b>			
Mhux komuni			kreatinina miżjuda, proteinurja, tubulopatija renali prossimali li tinkludi s-sindromu ta' Fanconi.
Rari			insuffiċjenza renali (akuta u kronika), nekrosi tubulari akuta, nefrite (inkluz nefrite interstizjali akuta) <sup>4</sup> , dijabete insipidus nefrogenika
<b>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</b>			
Mhux komuni	ginekomastja		
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</b>			
Komuni ħafna			astenja
Komuni	għeja kbira	uġiġħ, astenja	

<sup>1</sup> L-anemija kienet komuni u t-telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni ħafna meta emtricitabine ngħata f' pazjenti pedjatriċi.

<sup>2</sup> Din ir-reazzjoni avversa tista' ssehh' bhala 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 għal moderati li sehħew fi żmien l-ewwel ġimagħtejn li tinbeda 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 Zentiva jista' jerga' jinbeda f'pazjenti li jkunu interrompew it-terapija minhabba raxx. Użu ta' antistamini adattati u/jew kortikosteroidi huwa rrikkmandat meta jerga' jinbeda Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

#### *Sintomi psikjatriċi*

Pazjenti bi storja ta' disturbi psikjatriċi jidhru 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 Zentiva. 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 minhabba dawn is-sintomi. Huma issoltu jibdedew matul l-ewwel jum jew jumejn ta' terapija b'efavirenz u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Huma jistgħu jsehħu aktar frekwentement meta l-kombinazzjoni ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tittiehed fl-istess hin mal-ikket possibbilment minhabba livelli oġhla ta' efavirenz fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Dożar fil-hin 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 irrapportata wara t-tqeghid fis-suq, kienet kultant ikkaratterizzata minn kors fulminanti, li f'xi każijiet wassal għal trapjant jew mewt.

#### *Indeboliment renali*

Billi l-kombinazzjoni ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista' tikkawża 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 avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess hin) 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 glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu 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' tqum reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew reżidwi 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).

#### *Osteonekrosi*

Kienu rrappurtati każijiet ta' osteonekrosi, partikolarment f'pazjenti b'fattori ta' riskju ġeneralment rikonoxxuti, mard tal-HIV avanzat 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 Zentiva mhuwiex rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

#### Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

##### *Anzjani*

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġiex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjent anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva (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 Zentiva (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 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 seħħew aktar frekwentement milli fil-popolazzjoni ġenerali nfettata b'HIV.

##### *Tahrir tal-epatite wara twaqqif tat-trattament*

F'pazjenti infettati bl-HIV ko-infettati bl-HBV, evidenza ta' epatite klinika u tal-laboratorju tista' sseħħ wara twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 ħadu 600 mg efavirenz darbtejn kuljum irrapportaw židiet fis-sintomi tas-sistema nervuża. Pazjent esperjenza kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli.

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

Jista' jintuża l-ghoti ta' faħam attivati biex jgħin fit-tneħħija ta' efavirenz mhux assorbit. Ma hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva b'efavirenz. Peress li efavirenz jehel hafna 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 peritonejali.

## 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 jinibixxi 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 jinqueleb *in vivo* f'tenofovir, *analogue* ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) ta' adenosine monophosphate.

Emtricitabine u tenofovir huma fosforilati minn enzimi ċellulari sabiex jiformaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* urew li kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir jistgħu jiġu fosforilati għal kollox meta magħqudin flimkien f'ċelloli. 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*.

#### Elettrofizjoloġija 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 individwi f'saħtu 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-konċentrazzjoni ta' efavirenz u titwil ta' QTc. Abbażi tar-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni 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-izolati *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 addittivi għal effetti antivirali sinergistiċi.

## Reżistenza

Ir-reżistenza għal efavirenz tista' tkun *in vitro* magħżula u rriżultat f' sostituzzjoni waħda jew aktar ta' aċidu amminiku 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-għadd 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* urew li s-sostituzzjoni K103N tagħti 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* u 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. Virusijiet reżistenti għal emtricitabine bil-mutazzjoni M184V/I kienu kross-reżistenti għal lamivudine, madankollu żammew is-sensittività għal didanosine, stavudine, tenofovir u zidovudine. Il-mutazzjoni K65R tista' tkun magħżula wkoll b' abacavir jew didanosine u tirriżulta f' suxxettibbiltà mnaqqsa għal dawn is-sustanzi flimkien ma' lamivudine, emtricitabine u tenofovir. Tenofovir disoproxil għandu jkun evitat f' pazjenti b' HIV-1 li għandhom mutazzjoni K65R. Kemm il-mutazzjoni ta' K65R kif ukoll ta' M184V/I tibqa' suxxettibbli għal kolloxx għal efavirenz. Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f' HIV-1 RT intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta f' suxxettibilità mnaqqsa ta' livell baxx għal abacavir, emtricitabine, lamivudine u tenofovir. 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 mnaqqsa 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 twaqqif kmieni tal-medicina studjata (ara sezzjoni dwar l-*Esperjenza Klinika*). Minn 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 fil-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine (valur p ta' < 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.
- Reżistenza ġenotipika għal efavirenz, fil-biċċa l-kbira l-bidla ta' K103N, żviluppat f' virus f' 13/19 (68%) tal-pazjenti fil-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil u f' virus f' 21/29 (72%) tal-pazjenti fil-grupp efavirenz + lamivudine/zidovudine. Sommarju tal-iżvilupp tal-mutazzjonijiet tar-reżistenza qed jintwera f' Tabella 3.

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

	<b>Efavirenz+ emtricitabine+ tenofovir disoproxil (N=244)</b>	<b>Efavirenz+ lamivudine/zidovudine (N=243)</b>
Analizi tar-reżistenza sa ġimġha 144	19	31
Ġenotipi waqt it-terapija	19 (100%)	29 (100%)

	<b>Efavirenz+ emtricitabine+ tenofovir disoproxil (N=244)</b>	<b>Efavirenz+ lamivudine/zidovudine (N=243)</b>
Reżistenza għal efavirenz <sup>1</sup>	13 (68%)	21 (72%)
K103N	8 (42%)	18* (62%)
K101E	3 (16%)	3 (10%)
G190A/S	2 (10.5%)	4 (14%)
Y188C/H	1 (5%)	2 (7%)
V108I	1 (5%)	1 (3%)
P225H	0	2 (7%)
M184V/I	2 (10.5%)	10* (34.5%)
K65R	0	0
K70E	0	0
TAMs <sup>2</sup>	0	2 (7%)

\* valur  $p < 0.05$ , Test Eżatt ta' Fisher li qabbel 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 vojta, 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 ġimġha 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' ġimġha 240 (96 ġimġha fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) u ġimġha 204 (60 ġimġha fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil). 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 tal-kombinazzjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u kellu rispons viroloġiku subottimali, u żviluppa sostituzzjonijiet K65K/R, S68N u K70K/E assoċjati ma' reżistenza għal NRTI f' ġimġha 180 (36 ġimġha fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil).

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 ġimġha (GS-01-934) li fiha, 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. Pazjenti li temmew 144 ġimġha ta' trattament b'fergħa ta' trattament wiehed 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 fuq stonku vojta. 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 u zidovudine u efavirenz qabel. Rati għoljin ta' soppressjoni viroloġika nżammu minn pazjenti miż-żewġ gruppi tat-trattament inizjali li mbagħad irċievew kombinazzjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fil-faži estiża b'tikketta mikxufa tal-istudju. Wara 96 ġimġha ta' trattament bil-kombinazzjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA fil-plażma baqgħu  $< 50$  kopji/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 ġimġha 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. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ngħatat fuq stonku vojta (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 rezistenza għal xi wieħed mit-tliet komponenti (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil), u kienu ġew viroloġikament imrażżna għal mill-anqas tliet xhur fil-linja bażi. Il-pazjenti jew qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N= 203) jew komplew fuq ir- reġimen ta' trattament antiretrovirali oriġinali tagħhom (N= 97). Id-dejta fil-ġimġha tmienja u erbgħin 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 (ara t-Tabella 4).

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

Punt finali	Grupp ta' trattament		Id-differenza bejn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u r-reġim ta' trattament oriġinali (95%CI)
	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N=203) n/N (%)	Baqghu fuq ir-reġim ta' t trattament oriġinali (N=97) n/N (%)	
<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 rnextxewx	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 rnextxewx	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 rnextxewx viroloġikament jew li twaqqfithom il-kura minhabba episodji avversi kienu kkunsidrati bħala li ma rnextxewx; 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 Zentiva [92.4% kontra 94.0% għall-PVR (analizi tas-sensittività) għal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 Zentiva 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 kopji/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 ghal pazjenti li kienu kkurati fil-passat b'HIV-1 RNA < 75 kopji/ml fil-linja bażi li kellhom it-terapija maqluba ghal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Dan kien skont it-tip ta' reġim antiretrovirali fil-passat (database ta' pazjenti Kaiser Permanente)**

<b>Il-komponenti (efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) fil-passat (N=299)</b>	<b>Reġim ibbażat fuq NNRTI fil-passat (N=104)</b>	<b>Reġim ibbażat fuq il-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 klinika mhija disponibbli attwalment minn studji kliniċi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti li qatt ma ħadu t-trattament qabel jew f'pazjenti li ħadu trattament qawwi qabel. Ma hemm ebda esperjenza klinika b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 b'HIV u b'HBV tissuggerixxi li trattament b'emtricitabine jew b'tenofovir disoproxil f'terapija ta' kombinazzjoni antiretrovirali biex jikkontrolla infezzjoni tal-HIV jirriżulta wkoll fi tnaqqis f'HBV DNA (tnaqqis ta' 3 log<sub>10</sub> jew tnaqqis 4 sa 5 log<sub>10</sub>, rispettivament) (ara sezzjoni 4.4).

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fit-tfal taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa.

## **5.2 Taghrif farmakokinetiku**

Il-forom farmaċewtiċi separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil intużaw biex jiġu stabbiliti l-farmakokinetiċi 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 iebesha 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**

<b>Parametri</b>	<b>Efavirenz (n=45)</b>			<b>Emtricitabine (n=45)</b>			<b>Tenofovir disoproxil (n=45)</b>		
	<b>Test</b>	<b>Referenza</b>	<b>GMR (%) (90% CI)</b>	<b>Test</b>	<b>Referenza</b>	<b>GMR (%) (90% CI)</b>	<b>Test</b>	<b>Referenza</b>	<b>GMR (%) (90% CI)</b>
<b>C<sub>max</sub> (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>0-1-ahhar</sub> (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> (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>1/2</sub> (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-oġġla konċentrazzjonijiet ta' plażma ta' efavirenz intlaħqu fi żmien 5 sigħat u konċentrazzjonijiet ta' stat fiss intlaħqu fi żmien 6 jew 7 jiem. F'35 pazjent li kienu qed jirċievu efavirenz 600 mg darba kuljum, il-konċentrazzjoni massima fi stat fiss ( $C_{max}$ ) kienet  $12.9 \pm 3.7 \mu\text{M}$  (29%) [medja  $\pm$  devjazzjoni standard (S.D.) (koeffiċjent ta' varjazzjoni (%CV))],  $C_{min}$  stat fiss kien  $5.6 \pm 3.2 \mu\text{M}$  (57%), u AUC kien  $184 \pm 73 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (40%).

Emtricitabine jiġi assorbit malajr b'konċentrazzjonijiet massimi tal-plażma jsehħu siegħa jew sagħtejn wara d-doża. Wara għoti orali ta' aktar minn doża waħda ta' emtricitabine lil 20 pazjent infettat bl-HIV,  $C_{max}$  ta' stat fiss kien  $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g/ml}$  (medju  $\pm$  S.D.) (39%CV),  $C_{min}$  ta' stat fiss kien  $0.09 \pm 0.07 \mu\text{g/ml}$  (80%) u l-AUC kien  $10.0 \pm 3.1 \mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$  (31%) fuq intervall ta' dożagġ ta' 24 siegħa.

Wara għoti orali ta' doża waħda ta' 300 mg ta' tenofovir disoproxil lil pazjenti infettati bl-HIV-1 fi stat sajjem, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir intlaħqu fi żmien siegħa u  $C_{max}$  u AUC (medja  $\pm$  S.D.). Il-valuri (%CV) kienu  $296 \pm 90 \text{ ng/ml}$  (30%) u  $2,287 \pm 685 \text{ ng}\cdot\text{h/ml}$  (30%), rispettivament. Il-bijodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet madwar 25%.

#### Effett tal-ikel

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma gietx evalwata fil-preżenza tal-ikel.

Għoti ta' pilloli ta' efavirenz ma' ikla b'ħafna xaħam zied l-AUC medju u  $C_{max}$  ta' efavirenz bi 28% u b'79%, rispettivament, meta mqabbla 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 ziedet l-AUC medju ta' tenofovir b'43.6% u 40.5%, u  $C_{max}$  b'16% u 13.5%, rispettivament mingħajr ma ġew affettwati l-espożizzjonijiet ta' emtricitabine.

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil hija rakkomandata sabiex tingħata fuq stonku vojta minħabba 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-espożizzjoni ta' tenofovir (AUC) tkun bejn wieħed u ieħor 30% inqas wara għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq stonku vojta meta mqabbel mal-komponenti individwali tenofovir disoproxil meta meħud 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  $\mu\text{g/ml}$ . Wara għoti ġol-vini, il-volum tad-distribuzzjoni ta' emtricitabine kien bejn wieħed u ieħor 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 hija < 0.7% u 7.2%, rispettivament fuq il-medda 0.01 sa 25  $\mu\text{g/ml}$  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 idrossillati b'glukuronidazzjoni sussegwenti tal-metaboliti idrossilati. Dawn il-metaboliti huma essenzjalment inattivi kontra HIV-1. L-istudji *in vitro* jissuġġerixxu 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'koncentrazzjonijiet 'l fuq sewwa minn dawn miksuba klinikament.

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

Efavirenz intwera li jinduċi CYP3A4 u CYP2B6, li jirriżulta fl-induzzjoni tal-metabolizmu tiegħu stess li jista' jkun klinikament rilevanti f'xi pazjenti. F'voluntiera mhux infettati, dozi multipli ta' 200 sa 400 mg kuljum għal 10 t-ijiem 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 jinduċi 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-ġhoti fl-istess hin mhuwiex ċar.

Hemm ftit metabolizmu ta' emtricitabine. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tal-*moiety* tat-thiol sabiex jiġu fformati 3'-sulphoxide diastereomers (bejn wieħed u ieħor 9% tad-doża) u flimkien ma' acidu glukuroniku biex jifforma 2'-O-glucuronide (bejn wieħed u ieħor 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 il-metabolizmu tal-medicina *in vitro* medjata minn xi isoforma ta' CYP umana maġġuri f'bijotrasformazzjoni tal-medicina. Barra minn hekk, emtricitabine ma inibixxi uridine 5'-diphosphoglucuronyl transferase, l-enzim responsabbli għall-glukuronidazzjoni.

### Eliminazzjoni

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

Wara ġhoti orali, il-half-life ta' eliminazzjoni hija madwar 10 sigħat. Emtricitabine jinħareġ primarjament mill-kliwi b'irkupru sħiħ tad-doża miksub fl-awrina (bejn wieħed u ieħor 86%) u ippurgar (bejn wieħed u ieħor 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine ġie rkuprat fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tneħħija sistematika ta' emtricitabine kellha medja 307 ml/min.

Wara amministrazzjoni orali, il-half-life tal-eliminazzjoni ta' tenofovir hija madwar 12 sa 18-il siegħa. Tenofovir jinħareġ primarjament mill-kilwa kemm mill-filtrazzjoni kif ukoll mis-sistema ta' trasport tubulari attiva b'bejn wieħed u ieħor 70 sa 80% tad-doża eliminata mhux mibdula fl-awrina wara ġhoti ġol-vini. L-eliminazzjoni apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' bejn wieħed u ieħor 307 ml/min. L-eliminazzjoni mill-kliwi kienet stmata bħala bejn wieħed u ieħor 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.

### Farmakokinetika fil-popolazzjonijiet speċjali

#### *Età*

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



### *Sess*

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

### *Etniċità*

Tagħrif limitat jissuggerixxi li pazjenti Asjatiċi u mill-Gżira Pacifika jista' jkollhom espożizzjoni ikbar għal efavirenz, iżda ma jidhri li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

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

### *Indeboliment renali*

Il-farmakokinetiċi ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil wara l-ghoti fl-istess ħin ta' forom farmaċewtiċi separati jew bħala efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil 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, ħafif, 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, ħafif, moderat u sever, rispettivament.

F'pazjenti b'mard renali tal-aħħar fażi (ESRD) li jeħtieġu emodijaliżi, l-espożizzjonijiet tal-medicina bejn id-dijaliżi żdiedu sostanzjalment 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-farmakokinetiċi ta' efavirenz ma ġewx studjati 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 mhuwiex rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (eliminazzjoni tal-kreatinina < 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 4.2 u 4.4).

### *Indeboliment epatiku*

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

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandux jintuża 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 irduppjat fl-uniku pazjent b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi Ċ), li jindika potenzjal għal grad ferm akbar ta' akkumulazzjoni. Studju dwar doži 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 C) jaffettwax il-farmakokinetika ta' efavirenz.

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine ma ġewx studjati f' pazjenti mhux infettati bl-HBV bi gradi varji ta' insuffiċjenza epatika. B' mod ġenerali, il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine f' pazjenti infettati bl-HBV kienu simili għal dawk f' suġġetti b' saħħithom u f' pazjenti infettati bl-HIV.

Doża singola ta' 300 mg ta' tenofovir disoproxil inġhata lil pazjenti mhux infettati bl-HIV bi gradi varji ta' indeboliment tal-fwied definiti skont il-klassifikazzjoni tas-CPT. Il-farmakokinetiċi 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 doži ripetuti, iperplasija biljari kienet osservata f' xadini cynomolgus li nġhataw efavirenz għal  $\geq$  sena f' doża li rriżultat f' valuri medji tal- AUC madwar darbejn 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 sostenuti kienu osservati f' xi xadini li rċevew efavirenz għal  $\geq$  sena, f' doži li taw valuri ta' AUC fil-plażma 4 sa 13-il darba aktar għolja minn dawk fil-bnedmin mogħtija d-doża rrikkmandata.

Efavirenz ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f' analiżi konvenzjonali dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Studji tal-karċinogeneċità urew inċidenza akbar ta' tumuri epatici 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 magħrufa. 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 tal-feti fil-firien. L-ebda malformazzjonijiet ma kienu osservati fil-feti minn firien u f'niek ittratti b' efavirenz. Madankollu, kienu osservati malformazzjonijiet fi 3 minn 20 fetu/wild ġdid minn xadini cynomolgus ittrattati b' efavirenz li nġhataw doži li rriżultaw f' konċentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma simili għal dawk li dehru fil-bnedmin. Anencefalija u anoftalmija unilaterali bi tkabbir sekondarju tal-ilsien kienu osservati f' fetu wieħed, 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 fil- 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-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f' waħda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b' mod dgħajjef fit-test UDS f' epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f' analiżi *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-tossicità 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-frieh 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

Microcrystalline cellulose  
Croscarmellose sodium  
Hydroxypropylcellulose  
Sodium laurilsulfate  
Magnesium stearate  
Colloidal anhydrous silica  
Talc

#### Il-kisja b'rita

Polyvinyl alcohol  
Titanium dioxide (E171)  
Macrogol  
Talc  
Iron oxide, aħmar (E172)  
Iron oxide, isfar (E172)  
Iron oxide, iswed (E172)

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

Iż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinfetaħ għall-ewwel darba huwa ta' 30 ġurnata.

#### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn ta' ebda kundizzjoni speċjali ta' temperatura ta' ħażna. Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sewwa.

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

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu li jissikka u ma jinfetaħx mit-tfal magħmul mill-polypropylene u ssiġġilat permezz ta' sħana ta' induzzjoni (b'fojl tal-aluminju)

Il-flixxun fih 30 pillola miksijin b'rita u ġel dessikant tas-silika (f'bott).

Huma disponibbli d-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin:

Kartun ta' barra li fih flixxun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita u kartun ta' barra li fih 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksijin b'rita.

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

#### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar 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.

Il-fliexken għandhom jinfetħu billi tagħfas 'l isfel l-għatu li huwa reżistenti għat-tfal u ddawru lejn ix-xellug.

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

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/17/1210/001  
EU/1/17/1210/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 17 Lulju 2017  
Data tal-aħħar tiġdid: 17 Mejju 2022

### **10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

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

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL- LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI 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

S.C. Zentiva S.A.  
Bvd. Theodor Pallady, nr. 50  
Sector 3  
032266 Bucharest  
Ir-Rumanija

## **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 mniżżla 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' farmakovigilanza 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 minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**



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

**TIKKETTA TAL-FLIXKUN U TAL-KARTUNA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 600 mg/200 mg/245 mg pilloli miksijin 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 tenofovir disoproxil phosphate ekwivalenti għal 245 mg ta' tenofovir disoproxil.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pillola miksija b'rita

30 pillola miksija b'rita

30 pillola

90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksijin b'rita

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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

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

Uża fi żmien 30 ġurnata minn meta jinfetah għall-ewwel darba. Ahżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-fliexkun magħluq sewwa.

Data tal-ftuħ: [pakkett ta' barra biss]

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

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

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prague 10  
Ir-Repubblika Ċeka

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

EU/1/17/1210/001 30 pillola miksijin b'rita  
EU/1/17/1210/002 90 (3x30) pillola miksijin b'rita

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva [pakkett ta' barra biss]

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż. [pakkett ta' barra biss]

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

PC [pakkett ta' barra biss]  
SN [pakkett ta' barra biss]  
NN [pakkett ta' barra biss]

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn 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 effetti sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

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

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

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fiha tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jittrattaw infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza (HIV) tal-bniedem:**

- Efavirenz huwa inibitur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)
- Emtricitabine huwa inibitur nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- Tenofovir 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 Zentiva hija trattament għall-Virus tal-immunodeficienza (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 esperjenzaw falliment ta' terapija preċedenti kontra l-HIV.**

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

##### Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- **jekk inti allergiku** għal efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- **jekk għandek mard tal-fwied sever.**
- **jekk għandek kundizzjoni tal-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjaħ 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-demem tiegħek.

- **jekk bhalissa qed tiehu** xi mediċini minn dawn li ġejjin (ara wkoll “Mediċini ohra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva”):
  - **astemizole jew terfenadine** (użati biex jittrattaw il-hay fever jew allergiji ohra)
  - **bepiridil** (użat biex jittratta mard tal-qalb)
  - **cisapride** (użat biex jittratta l-hruq ta’ stonku)
  - **elbasvir/grazoprevir** (użat biex jittratta l-epatite Ċ)
  - **alkalojdi tal-ergotina** (per eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jittrattaw emigranji u wġiġh ta’ ras tat-tip *cluster*)
  - **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
  - **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jittrattaw ċerti kundizzjonijiet mentali)
  - **St. John’s wort** (*Hypericum perforatum*) (preparazzjoni tal-ħxejjex użat għad- depressjoni u l-ansjetà)
  - **voriconazole** (użati biex jittrattaw 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 Zentiva jista’ jikkaguna effetti sekondarji serji jew ta’ theddida għal ħajja jew iwaqqaf lil dawn il- mediċini milli jahdmu sewwa.

#### **Twissijiet u prekawzjonijiet**

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

- Din il-mediċina mhix kura għal infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva inti għadek tista’ tiżviluppa infezzjonijiet jew mard iehor assoċjat ma’ infezzjoni tal-HIV.
- Waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva trid tibqa’ taħt il-kura tat-tabib tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
  - **jekk qed tiehu mediċini ohra** li fihom efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m’għandhiex tittiehed ma’ kwalunkwe mediċina minn dawn.
  - **jekk għandek jew kellek mard tal-kliewi**, jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi tiegħek. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva mhix irrikkmandata jekk ikollok mard tal-kliewi ħafif għal moderat.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista’ taffettwa 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 Zentiva generalment ma tittehidx ma’ mediċini ohra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara Mediċini ohra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva). Jekk dan ma jistax jiġi evitat, it-tabib tiegħek jissorvelja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba fil-ġimgha.

- **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal 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 immedjatement jekk thossok imdejjaq, għandek ħsibijiet suwiċidali jew ħsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
- **jekk għandek storja ta' aċċessjonijiet** jew jekk qed tiġi ttrattat b'terapija kontra l-aċċessjonijiet bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tiegħu 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 tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. 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-ħajja. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmi sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sew il-fwied tiegħek jew jista' jaqilbek għal mediċina oħra. **Jekk għandek mard tal-fwied sever, tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva** (ara aktar kmieni f'sezzjoni 2, Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra b'attenzjoni l-aħjar kors ta' trattament għalik. Tenofovir disoproxil u emtricitabine, tnejn mis-sustanzi attivi f'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva juru xi attività kontra l-virus tal-epatite B għalkemm emtricitabine mhuwiex approvat għat-trattament tal-infezzjoni bl-epatite B. Is-sintomi tal-epatite tiegħek jistgħu jsiru aghar wara t-twaqqif ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. It-tabib tiegħek imbagħad jista' jagħmel testijiet tad-demmi f'intervalli regolari sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sewwa l-fwied tiegħek (ara sezzjoni 3, Jekk tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva).

- Indipendentement minn storja ta' mard tal-fwied, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra testijiet tad-demmi regolari sabiex jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek.
- **jekk għandek 'il fuq minn 65 sena.** Ġew studjati numri insuffiċjenti ta' pazjenti ta' 'il fuq minn 65 sena. Jekk għandek 'il fuq minn 65 sena u tingħata Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva b'riċetta tat-tabib, it-tabib tiegħek jissorveljak bir-reqqa.
- **La darba tibda tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, oqghod attent għal:**
  - **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm anormali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdeu fl-ewwel jew fit-tieni jum tat-trattament u ġeneralment imorru wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimghat.
  - **kwalunkwe sinjali ta' raxx fil-ġilda.** Raxxijiet jistgħu jkunu kkaġunati minn Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva. Jekk tara kwalunkwe sinjal ta' raxx sever bl-inafet jew deni, ieqaf milli tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx waqt it-teħid ta' NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.
  - **kwalunkwe sinjali ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti b'infezzjoni tal-HIV avvanzata (AIDS) u bi storja ta' infezzjoni opportunistika, sinjali u sintomi

ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet ta' qabel jistgħu jsehħu wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma minħabba titjib fir-reazzjoni immunitarja tal-ġisem, li jhalli lill-ġisem jiġġieled infezzjonijiet li jistgħu jkunu preżenti mingħajr sintomi ovvji. Jekk tinnota xi sintomi minn dawn, jekk jogħġbok informa lit- tabib tiegħek minnufih.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li ssehħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jsehħu wkoll wara li tibda tieħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jsehħu 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 tfttex il-kura meħtieġa.

- **problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jieħdu terapija antiretrovirali kkombinata jistgħu jiżviluppaw marda tal-ghadam imsejġha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal- għadam ikkaġunata minn telf tal-provvista tad-demem lill-ghadam). It-tul taż-żmien ta' terapija antiretrovirali kkombinata, l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċi tal-massa tal-ġisem aktar għoli, fost l-oħrajn, jistgħu jkunu xi ftit mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġoġi, uġiġħat (speċjalment fil-ġenb, fl-irkoppa u fl-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi informa lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-ghadam (jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jaggrava fl-ghadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jsehħu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelloli tubuli tal-kliwi (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. 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 incerti.

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

### **Tfal u adoloxxenti**

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

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

**M'għandekx tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' ċerti mediċini.** Dawn huma elenkati taħt Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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.

**Għid lit-tabib** jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Barra minn hekk, Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva m'għandhiex tittieħed 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 tieghek** jekk qed tiehu xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliwi tieghek. 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 (biex jittratta l-kanċer)
- mediċini anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, għas-serħan mill-uġiġh fl-għadam jew fil- muskoli)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista' taħdem fuq mediċini oħra, li jinkludu preparazzjonijiet tal-ħxejjex bħal estratti ta' Ginkgo biloba. B'riżultat ta' dan, l-ammonti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jew mediċini oħra fid-demm tieghek jistgħu jkunu affettwati. Dan jista' jtellif il-mediċini tieghek milli jaħdmu kif suppost, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aghar. F'xi każijiet, it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tieghek jew jiċċekkja l-livelli tad-demm tieghek. **Huwa importanti li tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn li ġejjin:**

- **Mediċini li fihom didanosine (għal infezzjoni tal-HIV):** It-teħid ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jistgħu jgħollu l-livelli ta' didanosine fid-demm tieghek u jistgħu jnaqqsu l-għadd taċ-ċelloli CD4. Infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (eċċess ta' aċidu lattiku fid-demm), li tista' xi kultant tikkaġuna l-mewt, ġew irrapportati rament meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tieghek jikkunsidra bir-reqqa jekk jittrattax b'mediċini li fihom tenofovir u didanosine.
- **Mediċini oħra użati f'infezzjoni tal-HIV:** L-inibituri protease li ġejjin: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, jew ritonavir qawwew atazanavir jew saquinavir. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew ibiddel id-doża tal-inibituri protease. Flimkien ma' dan, għid lit-tabib tieghek jekk qed tiehu maraviroc.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex ibaxxu x-xaħmijiet fid-demm (imsejha wkoll statins):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista' tnaqqas l-ammont ta' statins fid-demm tieghek. It-tabib tieghek jiċċekkja l-livelli tal-kolesterol tieghek u jikkunsidra li jbidel id-doża tal-istatin tieghek, jekk meħtieġ.
- **Mediċini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (antikonvulsanti):** Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista' tnaqqas l-ammont ta' mediċina kontra l-aċċessjonijiet fid-demm tieghek. Carbamazepine tista' tnaqqas l-ammont ta' efavirenz, wiehed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, fid-demm tieghek. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina kontra l-aċċessjonijiet differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi, inklużi** tuberkolożi u l-kumpless relatat mal-AIDS u mycobacterium avium: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jbidel id-doża jew jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tieghek jista' jikkunsidra jagħtik 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 Zentiva tista' tnaqqas l-ammont ta' itraconazole jew posaconazole fid-demm tieghek. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jagħtik antifungali differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw il-malarja:** Atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista' tnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine fid-demm tieghek.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli kontraċettivi, kontraċettivi injettati (per eżempju, Depo- Provera), jew impjant kontraċettivi (per eżempju, Implanon):** Trid tuża wkoll metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera (ara Tqala u treddiġh). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jista' jagħmel kontraċettivi ormonali



inqas possibbli li jaħdmu. Sehħew tqaliet f'nisa li kienu qed jieħdu efavirenz, komponent ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, waqt li kienu jużaw impjant kontraċettiv, għalkemm ma ġiex stabbilit li t-terapija b'efavirenz ikkawżat lill-kontraċettiv biex ma jaħdimx.

- **Sertraline**, mediċina użata biex tittratta d-depressjoni, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ li jbidillek id-doża ta' sertraline.
- **Bupropion**, mediċina użata biex tittratta d-depressjoni jew biex tgħinek tieqaf tpejjep, għax it-tabib tiegħek 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 Zentiva, it-tabib tiegħek 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 Zentiva, it-tabib tiegħek 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-demem): It-tabib tiegħek jista' jkun jeħtieġ li jbidillek id-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.
- **Estratti ta' Ginkgo biloba** (preparazzjoni tal-ħxejjex).
- **Metamizole**, mediċina użata biex tittratta l-uġiġh u d-deni.
- **Praziquantel**, mediċina użata biex tittratta infezzjonijiet minn parasi.

### Tqala u treddiġh

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

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

**Jekk tista' tinqabad tqila waqt li tkun qed tirċievi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**, jeħtieġ li tuża forma sikura ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera (per eżempju, kondom) flimkien ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni li jinkludu orali (il-pillola) jew kontraċettivi ormonali oħra (per eżempju, impjanti, injezzjoni). Efavirenz, wieħed mill-komponenti attivi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, 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 ġimgha wara li tieqaf tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

**Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew għandek l-intenzjoni li toħroġ tqila.** Jekk inti tqila, għandek tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva 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 tieħu xi mediċina.

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

**Treddax matul trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.** Kemm l-HIV kif ukoll is-sustanzi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jistgħu jgħaddu minn ġol-ħalib tas-sider u jikkagunaw ħsara serja lit-tarbija tiegħek.

It-treddiġh mhuwiex rakkomandat f'nisa li huma pożittivi għall-HIV li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-halib tas-sider.

Jekk qed tredda', jew qed tahseb biex tredda', **għandek tiddiskuti dan** mat-tabib tiegħek **minnufih**.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tista' tikkaguna sturdament, koncentrazzjoni mxekkla u hedla.** Jekk tkun affettwat, issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni.

### **Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva fih sodium**

Din il-medicina fiha inqas minn mmol l (23 mg) sodium f'kull pillola, jgħifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

## **3. Kif għandek tieġu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

Dejjem għandek tieġu din il-medicina 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 mehuda kuljum mill-halq. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandha tittiehed fuq stonku vojta (definit komunament bhala siegħa qabel jew sagħtejn wara l-ikel) preferibbilment fil-hin tal-irqad. Dan jista' jagħmel xi effetti sekondarji (per eżempju, sturdament, hedla) anqas ta' inkwiet. Ibla' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva shiha mal-ilma.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva għandha tittiehed kuljum.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeciedi li jwaqqaf wiehed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, tista' tingħata efavirenz, emtricitabine u/jew tenofovir disoproxil separatament jew ma' medicini ohra għat- trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

### **Kif tnehhi l-għatu rezistenti għat-tfal**

Iftaħ il-fliexken billi tagħfas 'l isfel l-għatu rezistenti għat-tfal u ddawru lejn in-naha tax-xellug.

### **Jekk tieġu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva aktar milli suppost**

Jekk accidentialment tieġu pilloli żejda ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbli b'din il-medicina (ara sezzjoni 4, Effetti sekondarji possibbli). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-fliexkun tal-pilloli miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment dak li tkun hadt.

### **Jekk tinsa tieġu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

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

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

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

### **Jekk tirremetti l-pillola (inqas minn siegħa wara li tkun hadt**

**Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva),** għandek tieġu pillola ohra. Toqgħodx

tistenna sakemm isir il-ħin għad-doża li jmiss. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun ħadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva.

#### **Jekk tiegħaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva**

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

#### **Meta l-provvista tiegħek ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva tibda**

**tonqos**, ġib aktar mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan huwa importanti ħafna minħabba li l-ammont tal-virus jista' jibda jizdied 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 Zentiva 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 Zentiva). Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva titwaqqaf it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tkompli t-trattament tal-epatite B. Jista' jkollok bżonn testijiet tad-demem biex jiġi ċċekkjat kif qed jahdem 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 minnufih dwar sintomi godda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, partikolarment sintomi li 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 minħabba l-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

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

#### **Effetti sekondarji serji possibbli: għid lit-tabib tiegħek minnufih**

- **Acidożi 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' acidożi lattika:
  - nifs qawwi mgħaġġel
  - theddil
  - tħossok imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u wġigh fl-istonku

**Jekk tahseb li għandek acidożi lattika, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.**

## Effetti sekundarji serji possibbli ohrajn

L-effetti sekundarji 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 sekundarji psikjatriċi flimkien ma' dawk 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 tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi.

Effetti sekundarji tal-fwied: Jekk int ukoll infettat bil-virus tal-epatite B, tista' thoss li l-epatite tiegħek tmur għall-agħar wara t-twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 3).

L-effetti sekundarji 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-kilwa, tgħaddi ħafna awrina u thossok bil-għatx
- uġiġh fid-dahar ikkaġunat minn problemi tal-kliewi, inkluż insuffiċjenza tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demmi biex jara jekk il-kliewi tiegħek humiex qed jaħdmu sewwa.
- irtubija tal-għadam (b'uġiġh fl-għadam u li xi kultant jirrizulta fi ksur) li tista' sseħħ minħabba ħsara liċ-celluli tat-tubuli tal-kliewi
- fwied li jkun fih ix-xaħam

**Jekk taħseb li għandek kwalunkwe wiehed minn dawn l-effetti sekundarji serji, kellek lit-tabib tiegħek.**

## L-iktar effetti sekundarji frekwenti

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

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-livelli tal-fosfat fid-demmi
- livelli miżjud ta' creatine kinase fid-demmi li jistgħu jirrizultaw f'uġiġh u dghjufija 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
- tħossok ansjuż jew depress
- diffikultà fl-irqad, holm anormali, diffikultà fil-konċentrazzjoni, ħedla
- uġiġħ, uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-diġestjoni li jirriżultaw fi dwejjaq wara l-ikel, tħossok minfuħ, gass (flatulenza)
- telf ta' aptit
- għeja
- ħakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda inkluż swidija tal-ġilda fi rqajja' ta' spiss jibdew fuq l-idejn u l-qigħan tas-saqajn

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

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

- kollass tal-muskoli, uġiġħ jew dgħjufija fil-muskoli
- anemija (għadd baxx ta' ċelloli ħomor tad-demem)
- sensazzjoni ta' tidwir jew tmejjil (vertiġni), tisfir, zanzin jew hoss 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-demem
- zidiet fil-krejinina fid-demem
- proteini fl-awrina
- zieda fil-kolesterol fid-demem

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija tal-għadam (b'uġiġħ fl-għadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur), uġiġħ fil-muskoli, dgħjufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demem jistgħu jseħħu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

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

- 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 mhuwiex 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 Zentiva

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

Tużax din il-mediċina 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.

Uża fi żmien 30 ġurnata minn meta jinfetaħ. Din il-mediċina m'għandha bżonn ta' ebda kundizzjoni speċjali ta' hażna ta' temperatura. Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxkun magħluq sewwa.

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva

- Is-sustanzi attivi huma efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Kull pillola Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil phosphate ekwivalenti għal 245 mg ta' tenofovir disoproxil.
- Is-sustanzi l-oħra fil-pillola huma microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium, hypolose, sodium laurilsulfate, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, talc.
- Is-sustanzi l-oħra fil-kisja-rita tal-pillola huma polyvinyl alcohol, titanium dioxide (E171), macrogol, talc, iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), iron oxide iswed (E172).

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

Il-pilloli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva miksijin b'rita huma pilloli roża, ovali konvessi miż-żewġ naħat u miksijin b'rita. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Zentiva jġu fi fliexken ta' 30 pillola (b'dessikant tas-silika ġel li għandu jithalla fil-flixxkun biex jiproteġi aħjar il-pilloli tiegħek). Id-dessikant silika ġel jinstab f' bott separat u m'għandux jinbela'.

Huma disponibbli d-daqsijiet ta' pakketti li ġejjin:

Kartun ta' barra li fih flixxkun 1 ta' 30 pillola miksijin b'rita u kartun ta' barra li fih 3 fliexken ta' 30 pillola miksijin b'rita.

Jista' jkun li mhux id-daqsijiet tal-pakketti kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prague 10

Ir-Repubblika Ċeka

### Il-Manifattur

S.C. Zentiva S.A.

50 Theodor Pallady Blvd.

Bucharest 032266

Ir-Rumanija

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

**België/Belgique/Belgien**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +32 280 86 420  
PV-Belgium@zentiva.com

**България**

Zentiva, k.s.  
Тел: +35924417136  
PV-Bulgaria@zentiva.com

**Česká republika**

Zentiva, k.s.  
Tel: +420 267 241 111  
PV-Czech-Republic@zentiva.com

**Danmark**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +45 787 68 400  
PV-Denmark@zentiva.com

**Deutschland**

Zentiva Pharma GmbH  
Tel: +49 (0) 800 53 53 010  
PV-Germany@zentiva.com

**Eesti**

Zentiva, k.s.  
Tel: +372 52 70308  
PV-Estonia@zentiva.com

**Ελλάδα**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +30 211 198 7510  
PV-Greece@zentiva.com

**España**

Zentiva, k.s.  
Tel: +34 931 815 250  
PV-Spain@zentiva.com

**France**

Zentiva France  
Tél: +33 (0) 800 089 219  
PV-France@zentiva.com

**Hrvatska**

Zentiva d.o.o.  
Tel: +385 1 6641 830  
PV-Croatia@zentiva.com

**Ireland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +353 818 882 243  
PV-Ireland@zentiva.com

**Ísland**

Zentiva Denmark ApS  
Sími: +354 539 0650  
PV-Iceland@zentiva.com

**Lietuva**

Zentiva, k.s.  
Tel: +370 52152025  
PV-Lithuania@zentiva.com

**Luxembourg/Luxemburg**

Zentiva, k.s.  
Tél/Tel: +352 208 82330  
PV-Luxembourg@zentiva.com

**Magyarország**

Zentiva Pharma Kft.  
Tel.: +36 1 299 1058  
PV-Hungary@zentiva.com

**Malta**

Zentiva, k.s.  
Tel: +356 277 8 0890  
PV-Malta@zentiva.com

**Nederland**

Zentiva, k.s.  
Tel: +31 202 253 638  
PV-Netherlands@zentiva.com

**Norge**

Zentiva Denmark ApS  
Tlf: +47 219 66 203  
PV-Norway@zentiva.com

**Österreich**

Zentiva, k.s.  
Tel: +43 720 778 877  
PV-Austria@zentiva.com

**Polska**

Zentiva Polska Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 375 92 00  
PV-Poland@zentiva.com

**Portugal**

Zentiva Portugal, Lda  
Tel: +351210601360  
PV-Portugal@zentiva.com

**România**

ZENTIVA S.A.  
Tel: +4 021 304 7597  
PV-Romania@zentiva.com

**Slovenija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +386 360 00 408  
PV-Slovenia@zentiva.com

**Slovenská republika**

Zentiva, a.s.  
Tel: +421 2 3918 3010  
PV-Slovakia@zentiva.com

**Italia**

Zentiva Italia S.r.l.  
Tel: +39-02-38598801  
PV-Italy@zentiva.com

**Κύπρος**

Zentiva, k.s.  
Τηλ: +357 240 30 144  
PV-Cyprus@zentiva.com

**Latvija**

Zentiva, k.s.  
Tel: +371 67893939  
PV-Latvia@zentiva.com

**Suomi/Finland**

Zentiva Denmark ApS  
Puh/Tel: +358 942 598 648  
PV-Finland@zentiva.com

**Sverige**

Zentiva Denmark ApS  
Tel: +46 840 838 822  
PV-Sweden@zentiva.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Zentiva, k.s.  
Tel: +44 (0) 800 090 2408  
PV-United-Kingdom@zentiva.com

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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