

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bhala succinate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita (pillola).

Il-pilloli miksija ta' huma roża-oranġjo ċari, ovali, mżaqqin fuq iż-żewġ naħat miksija b'rita bi truf mċanfrin. Id-dimensjoni tal-pillola hi 20 x 11 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka huwa kumbinazzjoni ta' doża-fissa ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Huwa indikat għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus-1 tal-immunodeficijenza tal-bniedem (HIV-1) f'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 Krka qabel ma jinbeda l-ewwel reġim ta' trattament antiretrovirali tagħhom (ara sezzjoni 4.4 u 5.1).

Il-wiri tal-benefiċċju ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa bbażat primarjament fuq dejta ta' 48 ġimgħa minn studju kliniku li fih il-pazjenti b'soppressjoni viroloġika stabbli fuq terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni bidlu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 5.1). Ebda dejta ma hija disponibbli bħalissa minn studji kliniċi b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka 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 u mediċini antiretrovirali oħra.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandha tingħata

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

Pożoloġija

Adulti

Id-doża rrikmandata ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka hija pillola waħda li tittiehed oralment darba kuljum.

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

disoproxil Krka kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dożaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jiehu doża ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka b'iktar minn 12 il siegħa u jkun kważi wasal il-hin għad-doża li jmiss, il-pazjent m'għandux jiehu d-doża maqbuża u għandu semplicement ikompli bl-iskeda tad-dożaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, għandu jittiehed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, m'hemmx bżonn jiehu doża oħra.

Huwa rakkomandat li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jittiehed fuq stonku vojta 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-reazzjonijiet avversi mixtieqa fuq is-sistema nervuża, huwa rakkomandat li d-doża tittiehed fil-hin tal-irqad (ara sezzjoni 4.8).

Huwa mistenni li l-esponiment ta' tenofovir (AUC) ikun madwar 30% aktar baxx wara l-ghoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq stonku vojta 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 viroloġikament soppressi, ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis tista' tkun mistennija li tkun limitata (ara sezzjoni 5.1).

Fejn jiġi indikat it-twaqqif tat-terapija b'wieħed mill-komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni tad-doża, hemm disponibbli preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Jekk joġġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk titwaqqaf t-terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, 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.

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

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rikkmandat 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 agġustament 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 ma gewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b'mard tal-fwied ħafif (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Klassi A) jistgħu jiġu ttrattati bid-doża normali rrikmandata ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (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 jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati b'HIV u virus tal-epatite b (HBV), dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal taħrix tal-epatite (ara

sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanzi attivi jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

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

L-ghoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozone, 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 tohloq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddid għall-ħajja (per eżempju, aritmiji kardijaċi, sedazzjoni fit-tul jew depressjoni respiratorja) (ara sezzjoni 4.5).

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

L-ghoti 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 huwa prodott kombinat ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' preparazzjonijiet tal-ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) minħabba r-riskju ta' 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-ventriklu tax-xellug.
- disturbi severi fil-bilanċ tal-elettroliti eż. ipokalemja jew ipomanjesimja.

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

Dawn il- prodotti mediċinali jinkludu:

- antiarritmiċi tal-klassijiet IA u III,
- newrolettici, sustanzi antidepressivi,
- ċerti antibijotiċi li jinkludu xi sustanzi mill-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungal 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-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

Bhala kumbinazzjoni fissa, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jinghata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali oħra li fihom l-istess komponenti attivi, efavirenz, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jinghata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali li fihom efavirenz hlief jekk tkun meħtieġa għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minhabba xebh ma' emtricitabine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jinghata fl-istess hin ma' analogi ta' cytidine oħra, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jinghata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

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

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

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

L-użu fl-istess waqt ta' estratti tal-Ginkgo biloba mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5)

Meta taqleb minn reġim ta' trattament antiretrovirali ibbażat fuq il-inibitur tal-protease (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-ġhadd virali u, billi l-profil tas-sigurtà ta' efavirenz hu differenti minn dak tal-impedituri 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 tal-HIV.

Effetti tal-ikel

L-ġhoti 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 rakkomandat li efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 gewx stabbiliti f'pazjenti b'disturbi sinifikanti diġà eżistenti tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3) u mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Peress li

efavirenz jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema CYP, għandha tiġi eżerċitata kawtela waqt l-ghoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 kkumbinata 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.

Każijiet epatiċi

Rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza epatika sehhew 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 jew b'ko-infezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV) jew Ċ (HCV)

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

It-tobba għandhom jirreferu għal linji gwida kurrenti tat-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 kkumbinata 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' tahrix 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-tahrix 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 prodotti mediċinali b'riskju magħruf għal Torsade de Pointes, ikkunsidra alternattivi għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka.

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-tqeghid fis-suq tal-prodott ta' depressjoni severa, mewt permezz ta' suwiċidju, delużjonijiet, imġiba tixbah il-psikożi, u katatonja. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jekk jesperjenzaw sintomi bħal depressjoni severa, psikożi jew ideat ta' suwiċidju, huma għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom minnufih biex dan jevalwa l-possibilità li s-sintomi jistgħu jkunu relatati tal-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, konċentrazzjoni mfexxla u holm anormali huma reazzjonijiet avversi 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 jibdew matul l-ewwel jum jew tnejn ta' terapija u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk 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 jehtieġu sorveljanza perijodika tal-livelli fil-plażma. Fi studju tal-interazzjoni tal-prodotti mediċinali, il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' carbamazepine kienu mnaqqsa meta carbamazepine ngħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Għandha tintuża kawtela fi kwalunkwe pazjent bi storja ta' aċċessjonijiet.

Indeboliment renali

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever (it-tneħħija tal-kreatinina < 50 ml/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat għal sever jehtieġu 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 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-kliwi akuta wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) ġew irrappurtati f'pazjenti trattati b'pazjenti trattati b'tenofovir disoproxil u b'fatturi ta' riskju għal funzjoni renali hażina. Jekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħata flimkien ma' NSAID, il-funzjoni renali għandha tkun immonitorjata b'mod adegwat.

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

Huwa rrikmandat li t-tneħħija tal-kreatinina tiġi kkalkulata fil-pazjenti kollha qabel tinbda terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-funzjoni renali (it-tneħħija tal-kreatinina u l-fosfat fis-serum) jiġu wkoll issorveljati wara ġimgħtejn sa erba' ġimgħat ta' trattament, wara tliet xhur ta' trattament u wara kull tliet sa sitt xhur ta' trattament wara dak il-perijodu 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 hi meħtieġa.

Jekk il-fosfat fis-serum ikun $< 1.5 \text{ mg/dl}$ (0.48 mmol/l) jew ir-rata tat-tnehhija tal-kreatinina titnaqqas għal $< 50 \text{ ml/min}$ fi kwalunkwe pazjent li jkun qed jirċievi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka, il-funzjoni renali jehtieg li tiġi evalwata mill-ġdid fi żmien ġimgha, fosthom kejl tal-konċentrazzjonijiet ta' glukows fid-dem, potassju fid-dem u glukows fl-awrina (ara sezzjoni 4.8, tubulopatija prossimali). Peress li efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott ikkumbinat u l-intervall tad-dożaġġ tal-komponenti individwali ma jistax jinbidel, it-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi interrott f'pazjenti b'rata tat-tnehhija tal-kreatinina $< 50 \text{ ml/min}$ ikkonfermata jew tnaqqis fil-fosfat fis-serum għal $< 1.0 \text{ mg/dl}$ (0.32 mmol/l). Il-waqfien tat-trattament bi b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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'wieħed mill-komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew fejn tkun meħtieġa modifikazzjoni fid-doża, hemm disponibbli preparazzjonijiet separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil.

Effetti fl-għadam

Fi studju kliniku kkontrollat ta' 144 ġimgha (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 ġimgha. Tnaqqis fil-BMD tal-ġenbejn kien oġhla b'mod sinifikanti f'dan il-grupp sa 96 ġimgha. Madankollu, ma kienx hemm riskju akbar ta' ksur jew evidenza ta' anormalitajiet fl-għadam klinikament rilevanti matul 144 ġimgha f'dan l-istudju.

Fi studji oħra (prospettivi u inkroċjati), l-akbar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti trattati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fih impeditur ta' protease msaħħaħ. 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.

Anormalitajiet fl-għadam bħal osteomalaċja li jistgħu jidhru bħala wġiġħ persistenti jew li qed jiġgrava fl-għadam, u li b'mod mhux frekwenti jistgħu jikkontribwixxu għal ksur jistgħu jkunu assoċjati mat-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).

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

Reazzjonijiet fil-ġilda

Raxx hafif għal moderat ġie rrapportat bil-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka. Ir-raxx assoċjat mal-komponent efavirenz generalment 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 jehtieg 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 inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNRTI) hija limitata. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni tal-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż., is-sindromu ta' Stevens-Johnson) waqt li jkunu qed jieħdu NNRTI.

Parametri ta' piż u metaboliċi

Matul terapija antiretrovirali tista' ssehh' zieda fil-piż u fil-livelli ta' fil-lipidi u glukożju fid-demmm. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u ma' stil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett ta' kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż mhemm l-ebda evidenza qawwija marbuta ma' xi trattament partikolari. Għal monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demmm referenza għal-linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti kif klinikament xieraq.

Funzjoni mitokondrijali hażina wara esponiment fl-utru

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 negattivi għall-HIV li kienu esposti fl-utru u/jew wara t-twelid għall-analogi tan-nukleos(t)idi; dawn kienu jikkonċernaw b'mod predominanti il-kura f'korsijiet li kien fihom zidovudine. L-effetti avversi ewlenin li kienu rrappurtati huma disturbi ematoloġiċi (anemija, newtropenja) u disturbi fil-metaboliżmu (iperlaktejtimja, iperlipažimja). Dawn il-każijiet ta' spiss kienu transitorji. Disturbi newroloġiċi li deheru aktar tard ġew irrappurtati b'mod rari (ipertonija, aċċessjoni, mġiba anormali). Bħalissa għadu mhux magħruf jekk dawn id-disturbi newroloġiċi jgħaddux maż-żmien jew humiex permanenti. Dawn ir-riżultati għandhom jiġu kkunsidrati għal kull tarbija espota fl-utru għal analogi tatan-nukleos(t)idi li jkollhom riżultati kliniċi severi ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari riżultati newroloġiċi. Dawn ir-riżultati ma jaffettwawx ir-rakkomandazzjonijiet nazzjonali kurrenti għall-użu terapija antiretrovirali f'nisa tqal għall-prevenzjoni tat-trażmissjoni vertikali tal-HIV.

Sindromu ta' riattivazzjoni Immunitarja mill-Ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (CART), tista' tqum reazzjoni infjammatorja għal patogeni opportunisti asintomatiċi jew residwi u tikkaġuna kundizzjonijiet kliniċi serji, jew aggravament tas-sintomi. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimgħat jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi 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 jsehh' fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat ta' meta tfaċċaw hu iktar varjabbli u dawn l-każijiet jistgħu jsehh' xhur wara l-bidu tat-trattament.

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 ta' HIV avanzat u/jew esponiment fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kkombinata (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 moħbija

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

Anzjani

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma giex studjat f'pazjenti li jkollhom iktar minn 65 sena. Pazjenti anzjani huma aktar probabbli li jkollhom tnaqqis tal-funzjoni epatika jew renali, għalhekk

għandha tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkunu qed jingħataw it-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.2).

Sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Minhabba li efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fih efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, kull interazzjoni li ġiet identifikata ma' dawn is-sustanzi individwalment tista' ssehh b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Studji ta' interazzjoni fuq dawn is-sustanzi saru biss fl-adulti.

Bħala kombinazzjoni fissa, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediċinali ohrajn li fihom il-komponenti emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin 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 ma għandux jingħata fl-istess hin ma' analogi phra ta' cytidine, bħal lamivudine. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediċinali li fihom tenofovir alafenamide.

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

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

Interazzjoni tat-test kannabinojde

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

Kontraindikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

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

Elbasvir/grazoprevir

L-għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' elbasvir/grazoprevir huwa

kontraindikati għaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.3 u Tabella 1).

Voriconazole

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

St. John's wort (Hypericum perforatum)

L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u St. John's wort jew preparazzjonijiet tal-hxejjex li fihom St. John's wort huwa kontra-indikat. Il-livelli ta' efavirenz fil-plażma jistgħu jtnaqqsu bl-użu konkomitanti ta' St. John's wort minhabba l-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina u/jew proteini ta' trasport minn St. John's wort. Jekk pazjent ikun diġà qiegħed jiehu 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).

Metamizole

L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' metamizole, li huwa induttur ta' enzimi metabolizzanti inkluzi CYP2B6 u CYP3A4, jista' jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz/amtricitabine/tenofovir disoproxil bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċja klinika. Għalhekk, hija rakkomandata kawtela meta metamizole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħataw fl-istess hin; ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-prodotti mediċinali għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.

Prodotti mediċinali li jtaflu QT

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa kontraindikati mal-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtaflu 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-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

Didanosine

L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u didanosine m'huwiex rakkomandat (ara Tabella 1).

Sofosbuvir/velpatasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

L-ghoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4 u Tabella 1).

Prodotti mediċinali eliminati mill-kliwi

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

L-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jigi evitat mal-użu fl-istess hin jew riċenti ta' prodott mediċinali 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 ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat minhabba tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' praziquantel fil-plażma, b'riskju ta' falliment tat-trattament minhabba żieda fil-metaboliżmu tal-fwied ikkawżat minn efavirenz. F'każ li l-kombinazzjoni tkun meħtieġa, tista' tiġi kkunsidrata doża miżjuda ta' praziquantel.

Interazzjonijiet oħrajn

Interazzjonijiet bejn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew il-komponent(i) individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra huma elenkati fit-Tabella 1 taħt (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 jew il-komponenti individwali tiegħu u prodotti mediċinali oħra

Prodott mediċinali skont l-oqsma terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal- sustanza attiva Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/te nofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
ANTI-INFETTIVI		
Antiretrovirali		
Impedituri tal-protease		
Atazanavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg q.d./100 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25% (↓ 42 għal ↓ 3) C _{max} : ↓ 28% (↓ 50 għal ↑ 5) C _{min} : ↓ 26% (↓ 46 għal ↑ 10) L-għoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir ma' tenofovir irriżulta f'esponiment akbar għal tenofovir. Konċentrazzjonijiet oghla ta' tenofovir jistgħu jqawwu l-episodji avversi assoċjati ma' tenofovir, fosthom disturbi renali.	L-għoti fl-istess hin ta' atazanavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat.

Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./100 mg q.d./600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% għal ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 għal ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 għal ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./200 mg q.d./600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10% għal ↑ 26%) C _{max} : ↔*/** (↓ 5% għal ↑ 26%) C _{min} : ↑ 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 _{min} jista' jkollu impatt negattiv fuq l-effikaċja ta' atazanavir. ** abbazi ta' tqabbil storiku. L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għetx studjata.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.) *doži inqas minn daww rakkomandati; riżultati simili huma mistennija bid-doži rakkomandati.	Darunavir: AUC: ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (Induzzjoni ta' CYP3A4) Efavirenz: AUC: ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (Inibizzjoni ta' CYP3A4)	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jirriżulta f' darunavir C _{min} subottimali. Jekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jkun se jintuza flimkien ma' darunavir/ritonavir, il-programm ta' kura ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum għandu jintuza.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.) *doża inqas minn dik rakkomandata	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Darunavir/ritonavir għandu jintuza b'kawtela flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Krka. Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht. Is-sorveljanza tal-funzjoni renali tista' tkun indikata, partikularment f' pazjenti b' mard sistemiku jew tal-kliwi diġà eżistenti jew f' pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini nefrotossici.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għetx studjata. Ibbazata fuq il-mogħdijiet ta' tneħħija differenti, l-ebda interazzjoni mhi mistennija.	
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ma kienx hemm interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u fosamprenavir/ritonavir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għetx studjata.	Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taht.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għetx studjata.	

Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C_{min}: ↓ 40% 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' impeditur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.	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' konċentrazzjonijiet imnaqqsa 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 u indinavir.
Indinavir/Emtricitabine (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Indinavir/Tenofovir disoproxil (800 mg q8h/245 mg q.d.)	Indinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔	
Lopinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./100 mg b.i.d./245 mg q.d.)	Lopinavir/Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 32% (↑ 25 għal ↑ 38) C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 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 mhuwiex

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 jehtieg agġustament fid-doża ta' lopinavir/ritonavir. Meta użati flimkien ma' efavirenz u żewġ impedituri ta' nukleoside u nukleotide reverse transcriptase (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 minghajr efavirenz (dejta storika). Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: ↓ 30-40% Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: simili għal lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum minghajr efavirenz. Hemm bżonn ta' agġustament fid-doża ta' lopinavir/ritonavir meta mogħti ma' efavirenz. Għall-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' impeditur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.	rakkomandat.
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC fil-ghodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33) AUC fil-ghaxija: ↔ C_{max} fil-ghodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38) C_{max} fil-ghaxija: ↔ C_{min} fil-ghodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86) C_{min} fil-ghaxija: ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34) C_{max}: ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26) C_{min}: ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46) (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP) Meta efavirenz ingħata 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).	L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir f'doži ta' 600 mg u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat. Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil tintuża ma' doża baxxa ta' ritonavir, il-possibilità ta' żieda fl-inċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz għandha tigi kkunsidrata, minhabba l-possibilità ta' interazzjoni farmakodinamika.
Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Għall-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' impeditur 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-ghoti fl-istess hin ta'
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Ma kienx hemm interazzjonijiet farmakokinetiċi klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil gie koministrat ma' saquinavir imsahhah b'ritonavir.	

Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	saquinavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/ten ofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat. L-użu ta' efavirenz/emtricitabine/ten ofovir disoproxil f'kombinazzjoni ma' saquinavir bħala l-uniku impeditur tal-protease mhuwiex rakkomandat.
Antagonist ta' CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 għal ↓ 51) C _{max} : ↓ 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./245 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↔ C _{max} : ↔ Il-konċentrazzjonijiet ta' tenofovir mhux imkejla, l-ebda effett mhu mistenni.	
Maraviroc/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Impeditur tat-trasferiment ta' integrase strand		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża wahda/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabine/ten ofovir disoproxil u raltegravir jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d./-)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mekkaniżmu tal-interazzjoni mhux magħruf) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
NRTIs u NNRTIs		
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 mhuviex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u mogħdijiet ta' tnehhija.	Minhabba x-xebh bejn lamivudine u emtricitabine, komponent ta' efavirenz/emtricitabine/ten ofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/ten ofovir disoproxil m'għandux 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-għoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/ten ofovir disoproxil u NNRTI ieħor mhuwiex rakkomandat.

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 u didanosine mhuwiex rakkomandat.
Didanosine/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata	
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata	Żieda fl-esponiment sistemiku għal didanosine tista' żżid ir-reazzjonijiet avversi relatati ma' didanosine. B'mod rari, ġew irrappurtati pankreatite u aċidożi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assoċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-għadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minhabba interazzjoni intraċellulari li żżid didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Dożaġġ imnaqqas ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kien assoċjat ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment viroloġiku f'diversi kumbinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infezzjoni bl-HIV-1.
Antivirali ta' Epatite Ċ		
Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C_{max}: ↓ 45% (induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp - effett fuq elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C_{max}: ↓ 87% (induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp - effett fuq grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 ikkawżat mill-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp. Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' elbasvir/grazoprevir għal aktar informazzjoni.

Glecaprevir/Pibrentasvir/Efavirenz	<i>Mistenni:</i> Glecaprevir: ↓ Pibrentasvir: ↓	L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz, komponent ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet -ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma, u jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas. L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhux rakkomandat. Għal aktar tagħrif irreferi għall-informazzjoni dwar kif għandu jiġi preskritt glecaprevir/pibrentasvir.
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% (↓ 41 għal ↓ 25) C_{max}: ↓ 34% (↓ 41 għal ↑ 25) C_{min}: ↓ 34% (↓ 43 għal ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 għal ↑ 123) C_{max}: ↑ 79% (↑ 56 għal ↑ 104) C_{min}: ↑ 163% (↑ 137 għal ↑ 197)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. L-esponiment oghla ta' tenofovir jista' jharrax reazzjonijiet avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi renali. Il-funzjoni renali trid tiġi monitorata mill-qrib (ara sezzjoni 4.4)

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38% (↑ 14 għal 67) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 għal ↓ 43) C_{max}: ↓ 47% (↓ 57 għal ↓ 36) C_{min}: ↓ 57% (↓ 64 għal ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 għal ↑ 94) C_{max}: ↑ 77% (↑ 53 għal ↑ 104) C_{min}: ↑ 121% (↑ 100 għal ↑ 143)	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet fil-plazma ta' velpatasvir u voxilaprevir. L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	L-interazzjoni giet studjata biss ma' sofosbuvir/velpatasvir. <i>Mistenni:</i> Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19% (↓ 40 għal ↑ 10) GS-331007¹: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23% (↓ 30 għal ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% (↑ 8 għal ↑ 45) C_{min}: ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir jistgħu jingħataw mingħajr aġġustament fid-doża.
Antibijotiċi		

Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 għal ↑ 19) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Żviluppa raxx f'46% tal-voluntiera mhux infettati li rċewew efavirenz u clarithromycin.	Is-sinifikat kliniku ta' dawn il-mutazzjonijiet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma mhuwiex magħruf. Jistgħu jiġu kkunsidrati alternattivi għal clarithromycin (eż. azithromycin). Antibijotiċi makrolidi oħra, bħal erythromycin, ma ġewx studjati f'kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Clarithromycin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Clarithromycin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Antimikobatteriċi		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 għal ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1) (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Wiehe'd 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. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża għadu ma' ġiex valutat adegwament. It-tollerabilità individwali u r-rispons viroloġiku għandhom jiġu kkunsidrati meta jsir l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2).
Rifabutin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Rifabutin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Rifampicin/Efavirenz (600 mg q.d./600 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (Induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6)	Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil tittiehed ma' rifampicin f'pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, doża addizzjonali ta' 200 mg/għurnata (800 mg total) ta' efavirenz tista' ttipprovdi esponiment simili għal doża ta' 600 mg efavirenz kuljum, meta tittiehed mingħajr
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	

Rifampicin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma ġiex evalwat adegwatament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u r-rispons viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). Mhux rakkomandat aġġustament fid-doża ta' rifampicin meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Antifungali		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./600 mg q.d.)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 għal ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4) Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 għal ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Billi ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni tad-doża għal itraconazole meta użat ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, għandu jiġi kkunsidrat trattament antifungali alternattiv.
Itraconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Itraconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Posaconazole/Efavirenz (-/400 mg q.d.)	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (Induzzjoni ta' UDP-G)	
Posaconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	L-użu konkomitanti ta' posaconazole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat hlief jekk il-benefiċċju lill-pazjent ikun akbar mir-riskju.
Posaconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Voriconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./400 mg q.d.)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% (inibizzjoni kompetittiva ta' metabolizmu ossidattiv) L-għoti fl-istess hin ta' dozi standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).	Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott ikkombinat ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tiġi mibdula; għalhekk, voriconazole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandhomx jingħataw flimkien.
Voriconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Voriconazole/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Mediċini kontra l-malaria		

Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (pillola 20/120 mg, 6 doži ta’ 4 pilloli kull darba għal aktar minn 3 ijiem/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin (metabolit attiv): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induzzjoni CYP3A4)	Peress li konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta’ artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl- effikaċja kontra l-malarja, kawtela hija rakkomandata meta l-pilloli ta’ efavirenz/emtricitabine/teno- fovir disoproxil u 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 wahda/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 għal ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 għal ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7għal ↓ 65) C _{max} : ↔	L-ghoti konkomitanti ta’ atovaquone/proguanil ma’efavirenz/emtricitabine /tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat.
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
ANTIKONVULSIVI		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 għal ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ carbamazepine: induzzjoni ta’ CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta’ efavirenz: induzzjoni ta’ CYP3A4 u CYP2B6) L-ghoti flimkien ta’ doži oghla jew ta’ efavirenz jew ta’ carbamazepine ma għiex studjat.	Ma tistax issir rakkomandazzjoni tad- doża għall-użu ta’ efavirenz/emtricitabine/teno- fovir disoproxil ma’ carbamazepine. Għandu jiġi kkunsidrat antikonvulsiv alternattiv. Il-livelli ta’ carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament.
Carbamazepine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma sottostrati ta' isoenzimi CYP	L-interazzjoni ma ġietx 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' isoenzimi ta' CYP b'efavirenz.	Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil tinghata fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun sottostrat ta' isoenzimi CYP, għandu jsir monitoraġġ perijodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Valproic acid/Efavirenz (250 mg b.i.d./600 mg q.d.)	L-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz. Deġta limitata tissuggerixxi li m'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' valproic acid.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u valproic acid jistgħu jinghataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal kontroll ta' aċċessjonijiet.
Valproic acid/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mhumex mistennija interazzjonijiet kliniċi sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin huma esklużivament eliminati mhux mibdula fl-awrina u mhumex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u mogħdijiet ta' tnehhija bħal efavirenz.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u vigabatrin jew gabapentin jistgħu jinghataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Vigabatrin/Emtricitabine Gabapentin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
MEDIĊINI KONTRA T-TAGHQID TAD-DEMM		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx 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 jinghata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
ANTIDEPRESSIVI		
Impedituri Selettivi tal-Assorbiment mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C _{min} : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Meta tinghata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, iż-żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku.
Sertraline/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Sertraline/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Paroxetine/Efavirenz (20 mg q.d./600 mg q.d.)	Paroxetine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u paroxetine jistgħu jinghataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Paroxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	

Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx 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 u fluoxetine jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Fluoxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Fluoxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Impeditur tal-Assorbiment mill-ġdid ta' Norepinephrine u dopamine		
Bupropion/Efavirenz [150 mg doża waħda (tnixxija sostnuta)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 għal ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 għal ↑ 80) (induzzjoni ta' CYP2B6)	Židiet 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 ġietx studjata.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhix meqjusa klinikament sinifikanti.	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	L-interazzjoni ma ġietx 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-koncentrazzjonijiet 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 għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju).
PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI		
Impedituri HMG Co-A Reductase		

Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51) Impedituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 għal ↓ 26)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatin meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-atorvastatin).
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 _{max} : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Pravastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 għal ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79) Aċidu Simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58) Impedituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 78) (Induzzjoni ta' CYP3A4) L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma' affettwax il-valuri AUC jew C _{max} ta' efavirenz.	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati perjodikament. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma' gietx studjata. Rosuvastatin fil-biċċa l-kbira tiegħu jiġi eliminat mhux mibdul permezz tal-ippurgar, u għalhekk interazzjoni ma' efavirenz mhijiex mistennija.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u rosuvastatin jistgħu jingħataw fl-istess hin mingħajr aġġustament fid-doża.
Rosuvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		

Orali: Ethinylestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8% (↑ 14 għal ↓ 25) Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 għal ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 għal ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 għal ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 għal ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni ta' metabolizmu) Efavirenz: l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-effetti mhux magħruf.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Ethinylestradiol/Tenofovir disoproxil (-/245 mg q.d.)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Norgestimate/Ethinylestradiol/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Injezzjoni: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju li dam 3 xhur dwar l-effett ta' prodott mediċinali jew ta' affarijiet ohra 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 hadmex 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.	
IMMUNOSOPPRESSANTI		
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 meħtieġa. Hu rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjonijiet tal-immunosoppressant għal

Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{24h}: ↔	mill-inqas ġimghatejn (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta tibda' jew twaqqaf il-kura b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
OPIOIDS		
Methadone/Efavirenz (35-100 mg q.d./600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 għal ↓ 66) C_{max}: ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Fi studju ta' utilizzaturi tal-prodott mediċinali mill-vina infettati bl-HIV, l-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz mal-methadone rriżulta fi tnaqqis fil-livelli tal-methadone fil-plażma u sinjali ta' opiate withdrawal. Id-doża tal-methadone ġiet miżjuda b'medja ta' 22% biex jittaffew is-sintomi tal-withdrawal.	L-ghoti konkomitanti ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' titwil ta' QTc (ara sezzjoni 4.3).
Methadone/Tenofovir disoproxil (40-110 mg q.d./245 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔	
Methadone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' ġietx 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 tiegħu l-mediċina. Agġustament fid-doża ta' buprenorphine jista' ma jkunx neċessarju meta jingħata fl-istess hin ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Buprenorphine/naloxone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' ġietx studjata.	
Buprenorphine/naloxone/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' ġietx studjata.	

¹ 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 antifungal azole oħrajn, bħal ketoconazole, ma ġiex studjat.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal (ara hawn taht u sezzjoni 5.3)

It-tqala għandha tiġi evitata f'nisa li qed jirċievu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jsirihom test tat-tqala qabel tinbeda efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

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.

Minhabba l-half-life twila ta' efavirenz, huwa rakkomandat l-użu ta' miżuri ta' kontraċezzjoni adegwati għal 12 il ġimgħa wara t-twaqqif ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Tqala

Efavirenz

Kien hemm seba' rapporti retrospettivi ta' riżultati konsistenti ma' difetti fit-tubi tan-nervituri, inkluż meningomijelosil, 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 irrapporati 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 jsejnhu fi żmien 4 ġimgħat ta' żvilupp fetali (f'liema żmien tubi tan-nervituri jkunu ssiġillati), dan ir-riskju potenzjali jkun jgħodd għal nisa esposti għal efavirenz waqt l-ewwel trimestru ta' tqala.

Minn Lulju 2013, ir-Registru tat-Tqala Antiretrovirali (APR, *Antiretroviral Pregnancy Registry*) irċieva rapporti prospettivi ta' 904 tqaliet b'espożizzjoni fl-ewwel trimestru għal korsijiet li fihom efavirenz, li rriżultaw f'766 twelid ħaj. 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 dehru fi tfal esposti għal korsiji li ma fihomx efavirenz, kif ukoll dawk f'kontrolli li kienu negattivi għall-HIV. L-incidenza ta' difetti fit-tubu newrali fil-popolazzjoni ġenerali tvarja minn 0.5-1 każ għal kull 1 000 twelid ta' tarbija ħajja.

Mankamenti ġew osservati f'feti ta' xadini kkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

Emtricitabine u tenofovir disoproxil

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

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

Treddigh

Intwera li efavirenz, emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hommx taġġir biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid. Ir-riskju għat-trabi ma jistax jiġi eskluż. Għalhekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Sabiex tiġi evitata t-trażmissjoni tal-HIV lit-tarbija, huwa rakkomandat li n-nisa li qed jgħixu bl-HIV

ma jreddghux lit-trabi tagħhom.

Fertilità

M'hemmx dejta disponibbli dwar l-effett ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fil-bniedem. Studji f'annimali ma jurux effetti ħżiena fuq il-fertilità minn efavirenz, emtricitabine jew tenofovir disoproxil.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Madankollu waqt trattament b'efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ġie irrapportat sturdament. Efavirenz jista' jikkaguna wkoll konċentrazzjoni mxekkla u/jew theddil. 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

Sommariju tal-profil tas-sigurtà

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

Reazzjonijiet severi tal-ġilda bħas-sindromu ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme; reazzjonijiet avversi newropsikjatriċi (li jinkludu 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 irrapportati.

Każijiet rari ta' indeboliment renali, insuffiċjenza renali u 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 irrapportati. Sorveljanza tal-funzjoni renali hi rakkomandata għal pazjenti li jkun qed jirċievu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

It-twaqqif ta' terapija t'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti koinfettati b'HIV u HBV jista' jkun assoċjat ma' tahrix tal-epatite sever u akut (ara sezzjoni 4.4).

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studju kliniku u l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'terapija antiretrovirali kkumbinata huma elenkati f'Tabella 2 hawn taht bis-sistema tal-klassifika tal-organi tal-ġisem, frekwenza u l-komponent(i) ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil li għalihom ir-reazzjonijiet avversi huma attribwibbli. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji. Il-frekwenzi huma deskritti bħala komuni 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 tal-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

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

Komuni:

- anoreksja

Mhux komuni:

- ħalq xott
- diskors ma jiftiehemx
- żieda fl-aptit
- tnaqqis fil-libido
- majalġja

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

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika:</i>			
Komuni		newtropenja	
Mhux komuni		anemija ¹	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Komuni		reazzjoni allergika	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva		
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni:</i>			
Komuni ħafna			ipofosfatimja ²
Komuni	ipertrigliceridimja ³	iperglicemija, ipertrigliceridimja	
Mhux komuni	iperkolesterolimja ³		ipokalmija ²
Rari			aċidożi lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>			
Komuni	depressjoni (severa f' 1.6%) ³ , ansjetà ³ , ħolm anormali ³ , insomnja ³	ħolm anormali, insomnja	
Mhux komuni	attentat ta' suwiċidju ³ , ideat dwar suwiċidju ³ , psikożi ³ , manija ³ , paranojja ³ , allucinazzjoni ³ , burdata ewforika ³ , labilità tal-affett ³ , stat konfużjonali ³ , aggressjoni ³ , katatonja ³		
Rari	suwiċidju komplut ^{3,4} , delużjoni ^{3,4} , nevrożi ^{3,4}		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża:</i>			
Komuni ħafna		uġiġħ ta' ras	sturdament
Komuni	disturbi ċerebrali tal-koordinazzjoni u tal-bilanċ ³ , somnolenza (2.0%) ³ , uġiġħ ta' ras (5.7%) ³ , disturb tal-attenzjoni (3.6%) ³ , sturdament (8.5%) ³	sturdament	uġiġħ ta' ras

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Mhux komuni	aċċessjonijiet ³ , amnesija ³ , ħsibijiet anormali ³ , atassja ³ , ko-ordinazzjoni anormali ³ , aġitazzjoni ³ , roġħda		
<i>Disturbi fl-ġhajnejn:</i>			
Mhux komuni	vista mċajpra		
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>			
Mhux komuni	żanżin fil-widnejn, vertiġini		
<i>Disturbi vaskulari:</i>			
Mhux komuni	fwawar		
<i>Disturbi gastrointestinali:</i>			
Komuni ħafna		dijarea, dardir	dijarea, rimettar, dardir
Komuni	dijarea, rimettar, uġiġħ addominali, dardir	amylase għolja inkluża amylase pankreatika għolja, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiġħ addominali, dispepsja	uġiġħ addominali, distensjoni addominali, gass fl-istonku
Mhux komuni	pankreatite		pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>			
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 ^{3,4}		stejatożi epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>			
Komuni ħafna	raxx (moderat-sever, 11.6%, il-grad kollha, 18%) ³		raxx
Komuni	ħakk	raxx vesikulobulluż, raxx pustulari, raxx makulopapulari, raxx, ħakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) ¹	
Mhux komuni	Sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme ³ , raxx sever (< 1%)	aṅġjoedema ⁴	
Rari	dermatite fotoallergika		aṅġjoedema
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>			
Komuni ħafna		creatine kinase elevat	
Mhux komuni			rabdomijolosi ² , dġħufija fil-muskoli ²
Rari			osteomalaċja (li tidher bħala wġiġħ fl-ġhadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{2,4} , mijopatija ²
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja:</i>			
Mhux komuni			kreatinina miżjuda, proteinurja, tubulopatija renali prossimali li jinkludi s-Sindrome ta' Fanconi

	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
Rari			insuffiċjenza renali (akuta u kronika), nekrosi tubulari akuta, nefrite (inkluż nefrite interstizjali akuta) ⁴ , dijabete insipidus nefroġenika
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>			
Mhux komuni	ginekomastja		
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata:</i>			
Komuni hafna			astenja
Komuni	għeja kbira	uġiġħ, astenja	

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

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

³ Ara sezzjoni 4.8 Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula għal aktar dettalji.

⁴ Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid 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 imkabbbar (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 seħħew 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 jista' jerga' jinbeda f'pazjenti li jkunu interrompew it-terapija minhabba raxx. Użu ta' antistamini adattati u/jew kortikosteroidi huwa rakkomandat meta jerga' jinbeda efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

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, wiehed mill-komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Fi studji kliniċi kkontrollati ta' efavirenz, sintomi fis-sistema nervuża ta' intensità minn moderata sa severa affettwaw lil 19% (severi 2%) tal-pazjenti, u 2% tal-pazjenti waqqfu t-terapija minhabba dawn is-sintomi. Huma issoltu jibdwu matul l-ewwel jum jew jumejn ta' terapija b'efavirenz u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimgħat. Huma jistgħu jseħħu aktar frekwentement meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittiehed fl-istess hin mal-ikliet possibbilment minhabba livelli ogħla 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-tqegħid fis-suq, kienet kultant ikkaratterizzata minn kors fulminanti, li f'xi każijiet wassal għal trapjant jew mewt.

Indeboliment renali

Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jista' jikkawża ħsara 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 l-waqfien ta' tenofovir disoproxil. Madanakollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tneħħija tal-kreatinina m'għaddietx kompletament minkejja it-twaqqif ta' tenofovir disoproxil: Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju fil-linja bażi għall-kliewi, mard tal-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew

pazjenti li jkun qed jirċievu prodotti mediċinali nefrotossiċi fl-istess waqt) huma f'riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplut tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Acidożi lattika

Kien 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 prodotti mediċinali 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 glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu waqt it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Sindrome tal-Attivazzjoni Immunitarja mill-Ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' titfaċċa reazzjoni infjammatorja għal infezzjonijiet asintomatiċi jew rezidwi opportunistiċi. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll; madanakollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu tagħhom huwa iktar varjabbli u dawn l-każijiet jistgħu jseħħu hafna xhur wara l-bidu tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrosi

Kien rrapportati każijiet ta' osteonekrosi, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment rikonnoxxuti, mard tal-HIV avanzat jew esponiment fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kkumbinata (CART). Il-frekwenza ta' dan mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjonijiet speċjali oħrajn

Anzjani

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma 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 tingħata attenzjoni partikulari meta pazjenti anzjani jkun qed jingħataw it-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti b'indeboliment renali

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

Pazjenti ko-infettati b'HIV/HBV jew HCV

Numru limitat biss ta' pazjenti kien ko-infettati b'HBV (n = 13) jew b'HCV (n = 26) fl-istudju GS-01-934. Il-profil tar-reazzjonijiet avversi ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil f'pazjenti ko-infettati b'HIV/HBV jew b'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, żidiet f'AST u ALT seħħew aktar frekwentement milli fil-popolazzjoni ġenerali nfettata b'HIV.

Taħrix tal-epatite wara twaqqif tat-trattament

F'pazjenti infettati b'HIV ko-infettati b'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 rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

Xi pazjenti li aċċidentalment ħadu 600 mg efavirenz darbtejn kuljum irrapportaw żidiet fis-sintomi tas-sistema nervuża. Pazjent esperjenza kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli.

Ġestjoni

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 meħtieġ.

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

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Efavirenz huwa NNRTI ta' HIV-1. Efavirenz jimpedixxi b'mod mhux kompetittiv HIV-1 reverse transcriptase (RT) u ma jimpedixxi b'mod sinifikanti human immunodeficiency virus-2 (HIV-2) RT jew cellular deoxyribonucleic acid (DNA) polymerases (α , β , γ , u δ). Emtricitabine huwa nucleoside *analogue* ta' cytidine. Tenofovir disoproxil jinqaleb *in vivo* f'tenofovir, *analogue* ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) ta' adenosine monophosphate.

Emtricitabine u tenofovir huma fosforilati minn enzimi ċellulari sabiex jiffurmaw emtricitabine triphosphate u tenofovir diphosphate, rispettivament. Studji *in vitro* urew li kemm emtricitabine 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 impenetranti dghajfa ta' polymerases tad-DNA tal-mammali u ma kien hemm ebda evidenza ta' tossiċità għal mitokondrija *in vitro* u *in vivo*.

Elettrofizioloġija tal-Qalb

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi studju *crossover* dwar QT bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod pożittiv u bi placebo, b'sekwenza waħda fissa ta' 3 perjodi, bi 3 trattamenti fi 58 individwu f'saħħtu imtejba għal polimorfizmi ta' CYP2B6. Is- C_{max} medja ta' efavirenz f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ġhoti ta' doża ta' 600 mg kuljum għal 14 il gurnata 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-ġhola 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-ġhoti ta' doża ta' 600 mg kuljum għal 14 il ġurnata (ara sezzjoni 4.5).

Attività antivirali in vitro

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

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

Reżistenza

Ir-reżistenza għal efavirenz tista' tkun *in vitro* magħżula u rriżultat f'sostituzzjoni wahda 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 reżistenza nkroċjata bejn efavirenz u NRTIs huwa wieħed baxx minhabba s-siti differenti ta' twaħħil fuq il-mira u l-mekkaniżmu ta' azzjoni. Il-potenzjal għal kross-reżistenza bejn efavirenz u PIs huwa wieħed baxx minhabba l-miri differenti tal-enzimi involuti.

Reżistenza għal emtricitabine jew tenofovir intweriet *in vitro* u f'xi pazjenti infettati b'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 mnaqqa 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 kollox għal efavirenz. Barra minn hekk, sostituzzjoni K70E f'HIV-1 RT intgħażlet minn tenofovir u tirriżulta f'suxxettibbiltà mnaqqa 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 mnaqqa għal tenofovir disoproxil.

Reżistenza in vivo (pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament antiretrovirali qabel): Fi studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa ta' 144 ġimgħa (GS-01-934) f'pazjenti li qatt ma jkunu ħadu trattament antiretrovirali qabel, fejn efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil ntużaw bħala formulazzjonijiet individwali (jew bħala efavirenz u l-kombinazzjoni fissa ta' emtricitabine u tenofovir disoproxil minn ġimgħa 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'ġimgħa 144 jew twaqqif kmieni tal-prodott mediċinali studjata (ara sezzjoni dwar l-*Esperjenza Klinika*). Minn ġimgħa 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 ġimgha 144

	Efavirenz+ emtricitabine+ tenofovir disoproxil (N=244)	Efavirenz+lamivudine/ zidovudine (N=243)
Analizi tar-reżistenza sa ġimgha 144	19	31
Ġenotipi waqt it-terapija	19 (100%)	29 (100%)
Reżistenza għal efavirenz ¹	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 ²	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.

¹ Mutazzjonijiet ohra tar-reżistenza għal efavirenz kienu jinkludu A98G (n=1), K103E (n=1), V179D (n=1), u M230L (n=1).

² 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 rċewew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq stonku vojt, 3 każijiet addizzjonali ta' reżistenza ġew osservati. It-3 pazjenti kollha kienu rċewew kombinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine u efavirenz għal 144 ġimgha 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'ġimgha 240 (96 ġimgha fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) u ġimgha 204 (60 ġimgha fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil). It-tielet pazjent kellu sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal efavirenz (NNRTI) li kienu jeżistu minn qabel u s-sostituzzjoni assoċjata ma' reżistenza M184V reverse transcriptase assoċjati ma' reżistenza għal emtricitabine meta daħal fil-faži ta' estensjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u kellu rispons viroloġiku subottimali, u żviluppa sostituzzjonijiet assoċjati ma' reżistenza (NRTI) K65K/R, S68N u K70K/E f'ġimgha 180 (36 ġimgha 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 ġimgha (GS-01-934) li fih, pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu hađu trattament antiretrovirali qabel irċewew jew kors ta' darba kuljum ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil jew kombinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine mogħti darbtejn kuljum u efavirenz darba kuljum (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-

Karatteristiċi tal-Prodott għal emtricitabine/tenofovir disoproxil). Pazjenti li temmew 144 ġimgha ta' trattament b'fergħa ta' trattament wieħed jew ieħor fi studju GS-01-934 ingħataw l-għażla li jkomplu f'fażi estiża (b'tikketta mikxufa) tal-istudju b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq stonku vojt. Tagħrif huwa disponibbli minn 286 pazjent li qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil: 160 kienu rċiew efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil qabel, u 126 kienu rċiew lamivudine/zidovudine u efavirenz qabel. Rati għoljin ta' trażzin viroloġiku nżammu minn pazjenti miż-żewġ gruppi tat-trattament inizjali li mbagħad irċew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fil-fażi estiża b'tikketta mikxufa tal-istudju. Wara 96 ġimgha ta' trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA fil-plażma baqgħu < 50 kopja/ml fi 82% tal-pazjenti u < 400 kopji/ml f'85% tal-pazjenti (analizi b'intenzjoni li tiġi trrattata (ITT), nieqsa=ma ħadimx).

L-istudju AI266073 kien studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa mifrux fuq 48 ġimgha fuq pazjenti infettati b'HIV li qabbel l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' terapija antiretrovirali magħmula minn mill-inqas żewġ nucleoside jew nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) b'impeditur tal-protease jew b'non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; madankollu mhux reġim li fih il-komponenti kollha ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ngħata fuq stonku vojt (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti qatt ma kienu esperjenzaw falliment viroloġiku fuq terapija antiretrovirali preċedenti, ma kellhom l-ebda mutazzjonijiet magħrufa tal-HIV-1 li jagħtu reżistenza għal xi wieħed mit-tliet komponenti f'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, 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-ġimgha tmienja u erbghin uriet li livelli għoljin ta' trażzin 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 ġimgha mill-istudju AI266073 li fih efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ingħata lil pazjenti mrażżna viroloġikament fuq terapija antiretrovirali ta' kombinazzjoni

Punt finali	Grupp ta' trattament		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' trattament oriġinali (N=97) n/N (%)	
	pazjenti b'HIV-1 RNA < 50 kopja/ml		
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 rnexxewx	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%)
	pazjenti b'HIV-1 RNA < 200 kopja/ml		
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 rnexxewx	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 mnexxewx viroloġikament jew li twaqqfithom il-kura minhabba episodji avversi kienu kkunsidrati bħala li ma mnexxewx; għal pazjenti oħrajn li ma komplewx, intuża l-metodu LOCF (l-aħħar osservazzjoni miġjuba 'l quddiem)

Meta ż-żewġ *strata* kienu analizzati separatament, ir-rati tar-rispons fl-*istratum* b'kura bil-PI fil-passat kienu numerikament iktar baxxi għal pazjenti li qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil

[92.4% kontra 94.0% għall-PVR (analizi tas-sensittività) għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil 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 u għal pazjenti SBR rispettivament; differenza (95%CI) ta' 1.4% (-4.0%, 6.9%).

Tendenza simili kienet osservata f'analizi ta' sottogrupp 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 % (Error Standard [95% CI]) f'gimgha 48 għal pazjenti li kienu kkurati fil-passat b'HIV-1 RNA < 75 kopji/ml fil-linja bażi li kellhom it-terapija maqluba għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Dan kien skont it-tip ta' reġim antiretrovirali fil-passat (database ta' pazjenti Kaiser Permanente)

Komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fil-passat (N=299)	Reġim ibbażat fuq NNRTI fil-passat (N=104)	Reġim ibbażat fuq il-PI fil-passat (N=34)
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 b'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 koinfettati 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 log₁₀ jew tnaqqis 4 sa 5 log₁₀, 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 Proprjetajiet farmakokinetiċi

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 b'HIV. Il-bijoequivalenza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz 600 mg flimkien ma' kapsula iebsa waħda ta' emtricitabine 200 mg u pillola miksija b'rita ta' tenofovir disoproxil 245 mg mogħtija flimkien, ġiet stabbilita wara għoti ta' doża waħda lil suġġetti b'saħħithom sajmin fl-istudju GS-US-177-0105 (ara Tabella 6).

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

Parametri	Efavirenz (n=45)			Emtricitabine (n=45)			Tenofovir disoproxil (n=45)		
	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)	Test	Referenza	GMR (%) (90% CI)
C_{max} (ng/ml)	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)
AUC_{0-1-ahhar} (ng•h/ml)	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)
AUC_{inf} (ng•h/ml)	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)
T_{1/2} (h)	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 taht kundizzjonijiet ta' sawm.

Referenza: doża waħda ta' pillola ta' efavirenz ta' 600 mg, kapsula ta' 200 mg emtricitabine u pillola ta' 245 mg tenofovir disoproxil meħudin f'kundizzjonijiet ta' sawm.

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

GMR = (geometric least squares mean ratio) proporzjon medju tal-inqas kwadri ġeometriku, CI=(confidence interval) intervall ta' kunfidenza

Assorbiment

F'pazjenti infettati bl-HIV, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plazma ta' efavirenz intlaħqu fi żmien 5 sigħat u konċentrazzjonijiet ta' stat 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-plazma jseħhu 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' dożaġġ ta' 24 siegħa.

Wara għoti orali ta' doża waħda ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil lil pazjenti infettati bl-HIV-1 fi stat sajjem, il-konċentrazzjonijiet massimi ta' tenofovir intlaħqu fi żmien siegħa u C_{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 ġietx evalwat fil-preżenza tal-ikel.

Għoti ta' pilloli ta' efavirenz ma' ikla b'ħafna xaham zied l-AUC medju u C_{max} ta' efavirenz bi 28% u b'79%, rispettivament, meta mqabbla tal-għoti fi stat ta' sawm. Meta mqabbel tal-għoti fi stat ta' sawm, id-doża ta' tenofovir disoproxil u emtricitabine f'kombinazzjoni jew ma' ikla b'ħafna xaham jew ma' ikla ħafifa ziedet l-AUC u C_{max} medju ta' tenofovir b'43.6% u 40.5%, u C_{max} b'16% u 13.5%, rispettivament mingħajr ma ġew affettwati l-esponimenti ta' emtricitabine.

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa rakkomandat sabiex jingħata fuq stonku vojta minhabba li l-ikel jista' jżid l-esponiment ta' efavirenz u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Huwa mistenni li l-esponiment ta' tenofovir (AUC) tkun bejn wieħed u iehor 30% inqas wara għoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq

stonku vojta meta mqabbel mal-komponenti individwali ta' tenofovir disoproxil meta mehud mal-ikel (ara sezzjoni 5.1).

Distribuzzjoni

Efavirenz jehel tajjeb hafna (> 99%) ma' proteini tal-plazma umana, il-bicċa l-kbira albumina.

It-twaħħil *in vitro* ta' emtricitabine mal-proteini tal-plazma umana huwa < 4% u indipendenti minn konċentrazzjonijiet fuq il-medda ta' 0.02 sa 200 µg/ml. Wara għoti ġol-vini, il-volum tad-distribuzzjoni ta' emtricitabine kien bejn wieħed u ieħor 1.4 l/kg. Wara għoti orali, emtricitabine huwa distribwit b'mod mifruq madwar il-ġisem kollu. Il-proporzjon tal-konċentrazzjoni medja tal-plazma għad-demm kienet madwar 1.0 u l-proporzjon tal-konċentrazzjoni medja semen għal plazma kienet madwar 4.0.

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

Bijotrasformazzjoni

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

L-esponiment ta' efavirenz fil-plazma jista' jiżdied f'pazjenti b'varjant ġenetiku G516T omozigotiku tal-isoenzim CYP2B6. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' assoċjazzjoni tali mhumix 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-metaboliżmu tiegħu stess, li jista' jkun klinikament rilevanti għal xi pazjenti. F'voluntiera mhux infettati, dożi 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 (sottostrat 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' żidiet kif ukoll ta' tnaqqis fl-esponimenti ta' sottostrati għal dawn l-enzimi meta ngħataw flimkien ma' efavirenz *in vivo*. L-effett nett tal-għoti fl-istess hin mhuwiex ċar.

Hemm metaboliżmu limitat ta' emtricitabine. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tal-*moiety* tat-thiol sabiex jiġu ffurmati 3'-sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u flimkien ma' aċidu glukuroniku biex jiffurma 2'-O-glucuronide (madwar 4% tad-doża). Studji *in vitro* stabbilixxew li la tenofovir disoproxil u lanqas tenofovir mhuma substrati għall-enzimi ta' CYP. La emtricitabine u lanqas tenofovir ma xekklu l-metaboliżmu tal-sustanza attiva *in vitro* medjata minn xi isoformi ta' CYP umana maġġuri f'bijotrasformazzjoni tal-sustanza attiva. Barra minn hekk, emtricitabine ma xekkilkx uridine 5'-diphosphoglucuronyl transferase, l-enzim responsabbli għall-glukuronidazzjoni.

Eliminazzjoni

Efavirenz għandu half-life terminali relattivament twila ta' mill-anqas 52 siegħa wara dożi uniċi (ara wkoll id-dejta mill-istudju ta' bijoekwivalenza deskritt fuq) u 40 sa 55 siegħa wara dożi multipli. Bejn

wiehed u iehor 14 sa 34% tad-doża radjutikkettjata ta' efavirenz ġiet irkuprata fl-awrina u inqas minn 1% tad-doża inharget fl-awrina bħala efavirenz mhux mibdul.

Wara għoti orali, il-half-life ta' eliminazzjoni ta' emtricitabine hija madwar 10 sigħat. Emtricitabine jiġi eliminat prinċipalment mill-kliewi b'irkupru sħiħ tad-doża miksub fl-awrina (bejn wiehed u iehor 86%) u ippurjar (bejn wiehed u iehor 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 jiġi eliminat prinċipalment mill-kilwa kemm permezz ta' filtrazzjoni kif ukoll mis-sistema ta' trasport tubulari attiv b'bejn wiehed u iehor b'70 sa 80% tad-doża eliminata mhux mibdula fl-awrina wara għoti ġol-vini. It-tneħħija apparenti ta' tenofovir kellha medja ta' bejn wiehed u iehor 307 ml/min. L-eliminazzjoni mill-kliewi kienet stmata bħala bejn wiehed u iehor 210 ml/min, li hija aktar mir-rata ta' filtrazzjoni glomerulari. Dan jindika li t-tnixxija 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 l-anzjani (aktar minn 65 sena).

Sess

Il-farmakokinetiċi ta' emtricitabine u tenofovir huma simili f'pazjenti nisa u rġiel. Dejta limitata 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 Paċifika jista' jkollhom espożizzjoni ikbar għal efavirenz, iżda ma jidhrux li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

Il-parametri farmakokinetiċi ġew stabbiliti wara għoti ta' dożi uniċi 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-esponiment medju (%CV) ta' emtricitabine żdied 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-esponiment medju (%CV) ta' tenofovir żdied 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 emodjalizi, l-esponimenti tal-sustanza

attiva bejn id-dijalizi 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 hafif (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'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 unika 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 deġta insuffiċjenti biex jiġi stabbilit jekk indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi B jew Ċ) 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'individwi b'saħħithom u f'pazjenti infettati b'HIV.

Doża unika ta' 245 mg ta' tenofovir disoproxil ingħata 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 ta' sigurtà farmakoloġika 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'xadni cynomolgus li ngħataw efavirenz għal $\geq$ sena f'doża li rriżultat f'valuri medji tal-AUC madwar darbtejn akbar minn dawk fi bnedmin mogħtija d-doża rrikmandata. 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 rrikmandata.

Efavirenz ma kienx mutageniku jew klastogeniku f'analizi ġenotossiċi konvenzjonali. Studji tal-karċinogeneċità urew inċidenza akbar ta' tumuri epatiċi u pulmonari fi ġrieden ta' sess femminili, iżda mhux fi ġrieden ta' sess maskili. Il-mekkaniżmu tal-formazzjoni ta' tumuri u r-rilevanza potenzjali għall-bnedmin mhuwiex 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'efivirenz li ngħataw doži li rriżultaw f'koncentrazzjonijiet ta' efivirenz fil-plażma simili għal dawk li dehru fil-bnedmin. Anenċefalija u anoftalmija unilaterali bi tkabbir sekondarju tal-ilsien kienu osservati f'fetu wiehied, mikroftalmija 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 dawk kliniċi u jista' jkollhom rilevanza għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-għadam u tnaqqis fil-koncentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-għadam kienet dijanjostikata bħala osteomalaċja (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-għadam f'firien u klieb adulti żgħażaġh seħhet f'esponimenti li kienu ≥ 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 (≥ 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 ġenotossiċi żvelaw riżultati pożittivi fl-analiżi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'wahda mir-razez użati fit-test Ames, u riżultati pożittivi b'mod dgħajfef fit-test UDS f'epatoċiti primarji tal-far. Madankollu kienu negattivi f'analizi *in vivo* mikronuklejari tal-mudullun tal-ġurdien.

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

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

Kumbinazzjoni 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-kumbinazzjoni 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
Hydroxypropylcellulose
Sodium laurilsulfate
Croscarmellose sodium
Ferric oxide red (E172)

Magnesium stearate
Sodium stearyl fumarate

Kisja tar-rita

Poly(vinyl alcohol)
Macrogol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc
Ferric oxide red (E172)
Ferric oxide yellow (E172)

6.2 Inkompatabbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara li jinfetah l-ewwel darba il-prodott mediċinali jibqa' tajjeb għal xaharejn meta maħzun fil-pakkett oriġinali f'temperatura mhux aktar minn 25°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura fuq 30°C.
Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Għal kundizzjonijiet ta' ħażna wara li jinfetah l-ewwel darba l-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Flixxun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE) b'għatu rezistenti għall-ftuħ mit-tfal u evidenti jekk mittiefes tal-polypropylene b'dessikant tas-silika ġell integrat.
Daqsijiet tal-pakkett: 30 pillola miksija b'rita (1x30) u 90 pillola miksija b'rita (3x30).

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

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

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/17/1263/001 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) pillola miksija b'rita

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 8 ta' Frar 2018

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>.

ANNESS II

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

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Il-Ġermanja

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

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

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

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

- Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

- Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

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

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Wara li jinfetħ l-ewwel darba il-prodott mediċinali jibqa' tajjeb għal xahrejn, jekk mahżun f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C.
Data tal-ftuh: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIET 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

EU/1/17/1263/001 30 pillola miksija b'rita

EU/1/17/1263/002 90 (3 x 30) pillola miksija b'rita

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**TIKKETTA għal flixkun****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

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

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Wara li jinfetaħ l-ewwel darba il-prodott mediċinali jibqa' tajjeb għal xahrejn, jekk mażżun f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C.

Data tal-ftuħ: _____

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJET 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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka 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, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett.

F'dan il-fuljett

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jitrattaw infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza (HIV) tal-bniedem:

- Efavirenz huwa impeditur non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI)
- Emtricitabine huwa impeditur nucleoside reverse transcriptase (NRTI)
- Tenofovir huwa impeditur 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 Krka huwa trattament għall-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV) fl-adulti minn età ta' 18 il sena u aktar li kienu ġew ittrattati b'medicini antiretrovirali oħra qabel u kellihom 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 Krka

Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

- **jekk inti allergiku** għal efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- **jekk għandek mard tal-fwied sever.**
- **jekk għandek kundizzjoni tal-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjjah 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, aħwa) miet għall-għarrieda minhabba problema fil-qalb jew twieled bi problemi fil-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek livelli għoljin jew baxxi ta' elettroliti bħal potassium

jew magnesium fid-demm tieghek.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek qabel tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- Din il-mediċina mhix kura għal infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka inti għadek tista’ tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma’ infezzjoni tal-HIV.
- Waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka trid tibqa’ taħt il-kura tat-tabib tieghek.
- **Għid lit-tabib tieghek:**

- **jekk qed tiehu mediċini oħra** li fihom efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka m’għandux jittiehed ma’ kwalunkwe mediċina minn dawn.
- **jekk għandek jew kellek mard tal-kliewi**, jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi tieghek. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka mhux irrikkmandat jekk ikollok mard tal-kliewi ħafif għal moderat.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista’ jaffettwa l-kliewi tieghek. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tieghek jista’ jordnalek testijiet tad-demmm biex jassessja l-funzjoni tal-kliewi. It-tabib tieghek jista’ ukoll jordna testijiet tad-demmm waqt it-trattament biex jissorvelja l-kliewi tieghek.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ġeneralment majttiehidx ma’ mediċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tieghek (ara *Mediċini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*). Jekk dan ma jstax jiġi evitat, it-tabib

tiegħek jissorvelja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba fil-gimgha.

- **jekk għandek disturb fil-qalb, bhal sinjal elettriku anormali msejjjah titwil tal-intervall QT.**
- **jekk għandek storja ta' mard mentali,** li jinkludi depressjoni, jew abbuż ta' sustanzi jew alkohol. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thossok imdejjaq, għandek hsibijiet suwiċidali jew hsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
- **jekk għandek storja ta' aċċessjonijiet** jew jekk qed tiġi ttrattat b'terapija kontra l-aċċessjonijiet bhal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-livell fid-demm tal-mediċina kontra l-aċċessjonijiet biex jassigura li mhix qed tiġi affettwata waqt li tkun qed tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka. 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-demm 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 Krka** (ara aktar kmieni f'sezzjoni 2, *Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).

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 Krka 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 Krka. It-tabib tiegħek imbagħad jista' jagħmel testijiet tad-demm f'intervalli regolari sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sewwa l-fwied tiegħek (ara sezzjoni 3, *Jekk tiegħek tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*).
- Indipendentement minn storja ta' mard tal-fwied, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra testijiet tad-demm regolari sabiex jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek.
- **jekk għandek 'il fuq minn 65 sena.** Ġew studjati numri insuffiċjenti ta' pazjenti li għandhom 'il fuq minn 65 sena. Jekk għandek 'il fuq minn 65 sena u tingħata Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka b'riċetta tat-tabib, it-tabib tiegħek ser jissorveljak bir-reqqa.
- **Ġaladarba tibda tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, oqgħod attent għal:**
 - **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-koncentrazzjoni jew holm anormali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdwu 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 Krka. Jekk tara kwalunkwe sinjal ta' raxx sever bl-infażet jew deni, ieqaf milli tiegħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx waqt it-tehid ta' NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

- **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 jistghu jsehhu wara li jinbeda trattament kontra l-HIV. Huwa mahsub li dawn is-sintomi huma minhabba titjib fir-reazzjoni immunitarja tal-gisem, li jhalli lill-gisem jiggielid infezzjonijiet li jistghu jkunu prezenti minghajr sintomi ovvj. 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-gisem) jistghu jsehhu wkoll wara li tibda tiehu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistghu jsehhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi ohrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fissaqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-gisem, palpitazzjonijiet, roghda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

- **problemi fl-ghadam.** Xi pazjenti li jkunu qed jiehdu terapija antiretrovirali kkombinata jistghu jiżviluppaw marda tal-ghadam imsejha osteonekrosi (mewt tat-tessut tal-ghadam ikkaġunat 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-gisem aktar għoli, fost l-ohrajn, jistghu jkunu xi ftit mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija fil-ġoġi, uġiġhat (speċjalment fil-ġenb, fl-irkoppa u fl-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi informa lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-ghadam (jidhru bħala wġiġh persistenti jew li qed jiggrava fl-ghadam u li kultant jirriżultaw fi ksur) jistghu jsehhu wkoll minhabba ħsara liċ-ċelloli tubuli tal-kliewi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*). Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fl-ghadam jew ksur.

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

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

Ghid lit-tabib tiegħek jekk huwa magħruf li tbat minn osteoporozzi. Pazjenti bl-osteoporozzi għandhom riskju akbar ta' ksur.

Tfal u adolexxenti

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

Mediċini ohra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

M'għandekx tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma' ċerti mediċini. Dawn huma elenkati taht *Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka*, fil-bidu ta' sezzjoni 2. Dawn jinkludu xi mediċini komuni u xi rimedji tal-ħxejjex (inkluża St. John's wort) li tista' tikkaġuna interazzjonijiet serji.

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra.

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

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

- aminoglycosides, vancomycin (mediċini għal infezzjonijiet batteriċi)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (mediċini għal infezzjonijiet virali)
- amphotericin B, pentamidine (mediċini għal infezzjonijiet fungali)
- interleukin-2 (biex jittratta l-kanċer)
- mediċini antinfjammatorji mhux sterojdi (NSAIDs, biex iserrħu minn ugiġħ tal-għadam jew muskolari)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' 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 Krka jew mediċini oħra fid-demmi tiegħek jistgħu jkunu affettwati. Dan jista' jtellief il-mediċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aghar. F'xi każijiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demmi tiegħek. **Huwa importanti li tghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu kwalunkwe minn dawn li ġejjin:**

- **Mediċini li fihom didanosine (għal infezzjoni tal-HIV):** It-tehid ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka ma' mediċini antivirali oħra li fihom didanosine jistgħu jgħollu l-livelli ta' didanosine fid-demmi tiegħek u jistgħu jnaqqsu l-għadd taċ-ċelloli CD4. Infjammazzjoni tal-frixa u aċidożi lattika (eċċess ta' aċidu lattiku fid-demmi), li tista' xi kultant tikkaguna l-mewt, ġew irrapporati rament meta mediċini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine ttiehdu flimkien. It-tabib tiegħek jikkunsidra bir-reqqa jekk jittrattax b'mediċini li fihom tenofovir u didanosine.
- **Mediċini oħra użati f'infezzjoni tal-HIV:** L-impedituri protease li ġejjin: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, jew atazanavir jew saquinavir imqawwija b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew ibiddel id-doża tal-impedituri protease. Flimkien ma' dan, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu maraviroc.
- **Mediċini użati biex jittrattaw l-infezzjoni tal-epatite Ċ:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex ibaxxu x-xaħmijiet fid-demmi (imsejha wkoll statins):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jnaqqas l-ammont ta' statins fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek jiċċekkja l-livelli tal-kolesterol tiegħek u jikkunsidra li jbidel id-doża tal-istatin tiegħek, jekk meħtieġ.
- **Mediċini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (antikonvulsanti):** Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jnaqqas l-ammont ta' mediċina kontra l-aċċessjonijiet fid-demmi tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas l-ammont ta' efavirenz, wiehed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina kontra l-aċċessjonijiet differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi,** li jinkludu tuberkolożi u l-kumplex relatat tal-AIDS u mycobacterium avium: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jbidel id-doża jew jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra jagħtik doża addizzjonali ta' efavirenz biex jittratta l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.
- **Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet fungali (antifungali):** Itraconazole jew posaconazole. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole jew posaconazole fid-demmi tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik antifungali differenti.
- **Mediċini użati biex jittrattaw il-malarja:** Atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil jew artemether/lumefantrine fid-demmi tiegħek.

- **Kontraċettivi ormonali, bhal 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 treddigh*). Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jista' jagħmel kontraċettivi ormonali inqas possibbli li jaħdmu. Sehhew tqaliet f'nisa li kienu qed jiehdu efavirenz, komponent ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, waqt li kienu jużaw impjant kontraċettivi, għalkemm ma ġiex stabbilit li t-terapija b'efavirenz ikkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
- **Praziquantel**, mediċina użata biex tittratta infezzjonijiet minn parasi.
- **Sertraline**, mediċina użata biex tittratta d-depressjoni, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jehtieg li jbidillek id-doża ta' sertraline.
- **Metamizole**, mediċina użata għat-trattament tal-uġiġh u d-deni.
- **Bupropion**, mediċina użata biex tittratta d-depressjoni jew biex tgħinek tieqaf tpejjep, għax it-tabib tiegħek jista' jkun jehtieg li jbidillek id-doża ta' bupropion.
- **Diltiazem jew mediċini simili (imsejha imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju):** Meta tibda tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, it-tabib tiegħek jista' jkun jehtieg li jbidillek id-doża tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Mediċini użati għall-prevenzjoni tar-rifjut tat-trapjant ta' organu (imsejha wkoll immunosoppressanti)** bhal cyclosporine, sirolimus jew tacrolimus. Meta tibda tiehu jew tieqaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, 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 jehtieg li jbidillek id-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.
- **Estratti ta' ginkgo biloba** (preparazzjoni ta' hxejjex)

Tqala u treddigh

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 tiehu din il-mediċina.

In-nisa m'għandhomx johorġu tqal waqt it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka u għal 12 il ġimgħa 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 Krka.

Jekk tista' tinqabad tqila waqt li tkun qed tirċievi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jehtieg 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, wiehded mill-komponenti attivi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, jista' jibqa' f'demmek għal xi żmien wara li titwaqqaf it-terapija. Għaldaqstant, inti għandek tibqa' tuża miżuri kontraċettivi, bhal ta' hawn fuq, għal 12 il ġimgħa wara li tieqaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

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

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

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

Jekk tkun haadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka waqt it-tqala tiegħek, it-tabib jista' jagħmillek testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Fi tfal li ommhom haadt 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 Krka. Kemm l-HIV

kif ukoll is-sustanzi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jistghu jgħaddu minn ġol-halib tas-sider u jikkaġunaw hsara serja lit-tarbija tiegħek.

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

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija:

Pillola mehuda kuljum mill-halq. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għandu jittiehed fuq stonku vojta (definit komunament bħala siegħa qabel jew sagħtejn wara l ikel) preferibbilment fil-hin tal-irquad. Dan jista' jagħmel xi effetti sekondarji (pereżempju, sturdament, hedla) anqas ta' inkwiet. Ibla' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka shiħ bl-ilma.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka għandu jittiehed kuljum.

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

Jekk tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiehu pilloli żejda ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka, tista' tkun f'riskju oghla 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-flixxun tal-pilloli miegħek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment dak li tkun hadt.

Jekk tinsa tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

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

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

Jekk tirremetti l-pillola (inqas minn siegħa wara li tkun hadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir

disoproxil Krka), għandek tiehu pillola oħra. Toqgħodx tistenna sakemm isir il-hin għad-doża li jmiss. M'hemmx bżonn li tiehu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka.

Jekk tiegħaf tiehu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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

Meta l-provvista tiegħek ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tibda tonqos, ġib aktar mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dan huwa importanti ħafna minhabba li l-ammont tal-virus jista' jibda jiżdied 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 Krka mingħajr ma tkellem l-ewwel lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demm jew sintomi li jindikaw li l-epatite tagħhom marret għall-agħar wara li waqqfu emtricitabine jew tenofovir disoproxil (tnejn mit-tliet komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka). Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka jitwaqqaf it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tkompli t-trattament tal-epatite B. Jista' jkollok bżonn testijiet tad-demm biex jiġi ċekkjat 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-agħar, li jista' jkun ta' theddid għall-ħajja.

→Għid lit-tabib tiegħek minnufih dwar sintomi ġodda jew mhux tas-soltu wara li twaqqaf it-trattament, partikolarment sintomi li tassoċja 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 tal-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fi-demm. Dan huwa parzjalment marbut ma' saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura u fil-każ ta' lipidi fid-demm xi kultant mal-medicini tal-HIV infushom. It-tabib tiegħek se 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

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

→ Jekk tahseb li għandek aċidożi lattika, ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih.

Effetti sekondarji serji possibbli oħrajn

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

- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet serji tal-ġilda (sindromu ta' Stevens-Johnson, eritema multiformi, ara sezzjoni 2)
- nefha tal-wiċċ, ix-xufftejn, l-ilsien jew il-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 (allucinazzjonijiet), attentati ta' suwiċidju, tibdil fil-personalità (psikożi), katatonja (kundizzjoni fejn il-pazjent ma jkunx jista' jiċċaqlaq jew jikellem 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-kliwi

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

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

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

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

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

L-iktar effetti sekondarji frekwenti

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

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

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

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

Effetti sekondarji ohrajn 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, hedla
- uġiġħ, uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-diġestjoni li jirrizultaw fi dwejjaq wara l-ikel, tħossok minfuħ, gass (flatulenza)
- telf ta' aptit
- gheja
- ħakk
- tibdil fil-kulur tal-ġilda inkluż swidija tal-ġilda fi rqajja' ta' spiss jibded 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 dgħufija fil-muskoli
- anemija (għadd taċ-ċelloli ħomor tad-demem baxx)
- sensazzjoni ta' tidwir jew tmejjil (vertiġni), tisfir, żanzin jew hoss persistenti iehor fil-widnejn
- vista mċajpra
- sirdat
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fl-aptit sesswali
- fwawar
- ħalq xott
- żieda fl-aptit

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassju fid-demem
- żidiet fil-kreatinina fid-demem
- proteini fl-awrina
- żieda ta' kolesterol fid-demem

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija tal-ghadam (b'uġiġħ fl-ghadam u li xi kultant jirrizulta fi ksur), uġiġħ fil-muskoli, dgħufija fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demem jistgħu jsejnhu minhabba ħsara liċ-ċelluli tubulari 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, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar 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 mnizżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka

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-pakkett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Wara li jinfetħ l-ewwel darba il-prodott mediċinali jibqa' tajjeb għal xahrejn, jekk maħżun f'temperatura ta' mhux aktar minn 25°C.

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 Krka

- Is-sustanzi attivi huma efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala succinate).
- Is-sustanzi l-oħra huma:
Il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, sodium laurilsulfate, croscarmellose sodium, ferric oxide red (E172), magnesium stearate, sodium stearyl fumarate.
Il-kisi tar-rita: poly(vinyl alcohol), macrogol 3350, titanium dioxide (E171), talc, ferric oxide red (E172), ferric oxide yellow (E172). Ara sezzjoni 2 "Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka fih sodium".

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

Il-pilloli Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka miksijin b'rita (pilloli) huma pilloli roża-oranġjo ċari, ovali, mzaqqin fuq iż-żewġ naħat miksija b'rita bi truf mcanfrin. Id-dimensjoni tal-pillola hi 20 x 11 mm.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Krka tiġi fi fliexken ta' 30 pillola, b'għeluq li jirreżisti l-ftuħ mit-tfal u evidenti jekk mittiefes b'dessikant integrat, li jgħin jipproteġi l-pilloli tiegħek mill-umdità.

Id-daqsijiet tal-pakketti li ġejjin huma disponibbli: kartun li fihom flixxun 1 ta' 30 pillola miksija b'rita jew 90 (3 fliexken ta' 30) pillola miksija b'rita.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

Manifatturi

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Is-Slovenja

TAD Pharma GmbH, Heinz-Lohmann-Straße 5, 27472 Cuxhaven, Il-Ġermanja

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

België/Belgique/Belgien

KRKA Belgium, SA.

Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62

Lietuva

UAB KRKA Lietuva

Tel: + 370 5 236 27 40

България

KPKA България ЕООД
Тел.: + 359 (02) 962 34 50

Česká republika

KRKA ČR, s.r.o.
Tel: + 420 (0) 221 115 150

Danmark

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Deutschland

TAD Pharma GmbH
Tel: + 49 (0) 4721 606-0

Eesti

KRKA, d.d., Novo mesto Eesti filiaal
Tel: + 372 (0) 6 671 658

Ελλάδα

BioARS Therapeutics A.E.
Τηλ: + 30 2107717598
Τηλ: + 30 2100101613

España

KRKA Farmacéutica, S.L.
Tel: + 34 911 61 03 80

France

KRKA France Eurl
Tél: + 33 (0)1 57 40 82 25

Hrvatska

KRKA - FARMA d.o.o.
Tel: + 385 1 6312 101

Ireland

KRKA Pharma Dublin, Ltd.
Tel: + 353 1 413 3710

Ísland

LYFIS ehf.
Sími: + 354 534 3500

Italia

KRKA Farmaceutici Milano S.r.l.
Tel: + 39 02 3300 8841

Κύπρος

KI.PA. (PHARMACAL) LIMITED
Τηλ: + 357 24 651 882

Latvija

KRKA Latvija SIA
Tel: + 371 6 733 86 10

Luxembourg/Luxemburg

KRKA Belgium, SA.
Tél/Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Magyarország

KRKA Magyarország Kereskedelmi Kft.
Tel.: + 36 (1) 355 8490

Malta

E. J. Busuttil Ltd.
Tel: + 356 21 445 885

Nederland

KRKA Belgium, SA.
Tel: + 32 (0) 487 50 73 62 (BE)

Norge

KRKA Sverige AB
Tlf: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Österreich

KRKA Pharma GmbH, Wien
Tel: + 43 (0)1 66 24 300

Polska

KRKA-POLSKA Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 573 7500

Portugal

KRKA Farmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: + 351 (0)21 46 43 650

România

KRKA Romania S.R.L., Bucharest
Tel: + 4 021 310 66 05

Slovenija

KRKA, d.d., Novo mesto
Tel: + 386 (0) 1 47 51 100

Slovenská republika

KRKA Slovensko, s.r.o.
Tel: + 421 (0) 2 571 04 501

Suomi/Finland

KRKA Finland Oy
Puh/Tel: + 358 20 754 5330

Sverige

KRKA Sverige AB
Tel: + 46 (0)8 643 67 66 (SE)

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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