

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Eċċipjent b'effett magħruf

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

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

3. GHAMLA FARMAČEWTIKA

Pillola miksijsa b'rita.

Pillola miksijsa b'rita roża, b'forma ta' kapsula, bikonvessa, b'tarf imżeržaq, b'daqs ta' madwar 21 mm × 11 mm u mnaqqxa b'“M” fuq naħha waħda u ‘TME’ fuq in-naħha l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan hi kombinazzjoni ta' doža fissa ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Hija indikata għat-trattament ta' infezzjoni bil-virus-1 tal-immunodeficienza tal-bniedem (HIV1) fl-adulti minn età ta' 18-il sena u aktar b'sopprezzjoni virologika għal livelli HIV-1 RNA ta' < 50 kopja/ml fuq it-terapija antiretroviral tagħhom ta' kombinazzjoni għal aktar minn tliet xħur. Il-pazjenti ma jridux ikunu esperenzaw falliment virologiku fuq xi terapija antiretroviral preċedenti u jrid ikun magħruf li ma kellhomx forom tal-virus b'mutazzjonijiet li jagħtu rezistenza sinifikanti għal xi wieħed mit-tliet komponenti kontenuti f'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan qabel ma jinbeda l-ewwel reġim ta' trattament antiretroviral 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'sopprezzjoni virologika stabbli fuq terapija antiretroviral ta' kombinazzjoni bidlu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 5.1). Ebda dejta ma hija disponibbli bħalissa minn studji klinici b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq pazjenti li qatt ma ppruvaw it-trattament qabel jew f'pazjenti li nghataw trattament qawwi qabel.

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

4.2 Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożogija

Adulti

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

Jekk pazjent jinsa jieħu doža ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fi żmien 12-il siegħa mill-hin li fih tittieħed is-soltu, il-pazjent għandu jieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan kemm jista' jkun malajr u jkompli bl-iskeda tad-dožaġġ normali. Jekk pazjent jinsa jieħu doža ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan b'iktar minn 12-il siegħa u jkun kważi wasal il-ħin għad-doža li jmiss, il-pazjent m'għandux jieħu d-doža maqbuża u għandu sempliċement ikompli bl-iskeda tad-dožaġġ tas-soltu.

Jekk il-pazjent jirremetti fi żmien siegħa minn meta jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, għandha tittieħed pillola oħra. Jekk il-pazjent jirremetti iktar minn siegħa wara li jkun ha Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, m'hemmx bżonn jieħu doža oħra.

Huwa rrikkmandat li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jittieħed fuq stonku vojt peress li l-ikel jista' jżid l-esponent ta' efavirenz u jwassal għal żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Sabiex tittejjeb it-tollerabilità għal efavirenz fir-rigward tal-effetti mhux mixtieqa fuq is-sistema nervuża, huwa rakkomandat li d-doža tittieħed fil-ħin tal-irqad (ara sezzjoni 4.8).

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

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

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

Agġustament fid-doža

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

Popolazzjonijiet specjali

Anzjani

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

Indeboliment renali

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

Indeboliment epatiku

Il-farmakokinetika ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma gewx studjati f'pazjenti b'indeboliment epatiku. Pazjenti b'mard epatiku ħafif (Child-Pugh-Turcotte (CPT), Klassi A) jistgħu jiġu ttrattati bid-doża normali rrikkmandata ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2). Il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi, speċjalment sintomi tas-sistema nervuża relatati ma' efavirenz (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV, dawn il-pazjenti għandhom jiġu sorveljati mill-qrib għal taħrix tal-epatite (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-ghoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew alkalojdi ergotina (pereżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine). Kompetizzjoni għaċ-ċitokroma P450 (CYP) 3A4 minn efavirenz tista' tirriżulta f'impediment tal-metabolizmu u toħloq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddid għall-ħajja (pereżempju, arritmiji 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-plažma. Dan l-effett huwa minħabba l-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp ikkawżat minn efavirenz u jista' jwassal għal telf tal-effett terapewtiku ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ma' voriconazole. Efavirenz inaqqsas sinifikattivament il-konċentrazzjonijiet ta' voriconazole fil-plažma waqt li voriconazole ukoll iż-żejjha minn tħalli. Peress li Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan huwa prodott kombinat ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tistax tinbidel (ara sezzjoni 4.5).

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

Għoti lil pazjenti b':

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

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

Dawn il-prodotti medicinali jinkludu:

- antiarritmiċi tal-klassijiet IA u III,

- newrolettiċi, sustanzi antidepressivi,
- certi antibijotici li jinkludu xi sustanzi mill-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungali imidazole u triazole,
- certi antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole),
- cisapride,
- flecainide,
- certi sustanzi kontra l-malarja,
- methadone (ara sezzjonijiet 4.4, 4.5 u 5.1).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet ghall-użu

L-ghoti flimkien ma' prodotti medicinali oħra

Bħala kombinazzjoni fissa, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhiex tingħata fl-istess hin ma' prodotti medicińali oħra jnli li fihom l-istess komponenti attivi, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jingħataw flimkien ma' prodotti medicińali li fihom efavirenz ħlief jekk ikun meħtieg għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minħabba similaritajiet ma' emtricitabine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess ħin ma' analogi oħrajn ta' cytidine, bħal lamivudine (ara sezzjoni 4.5). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jingħataw fl-istess ħin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti medicińali li fihom tenofovir alafenamide.

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

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

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

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

Meta taqleb minn regim ta' trattament antiretroviral bbażat fuq l-Inhibitur tal-Protease (PI, *Protease Inhibitor*)

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

Infezzjonijiet opportunistici

Pazjenti li jkunu qegħdin jircieu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jew xi terapija antiretroviral oħra jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistici jew kumplikazzjonijiet tal-infezzjoni HIV, u għaldaqstant għandhom jibqgħu taħt sorveljanza klinika mill-qrib minn toħha esperenzati fit-trattament ta' pazjenti b'mard assocjat mal-HIV.

L-effett tal-ikel

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

Huwa rrikkmandat li efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittieħed fuq stonku vojt, preferibbilment fil-ħin tal-irqad.

Mard tal-fwied

Il-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għadhom ma ġewx determinati s'issa f'pazjenti b'disturbi sinifikanti digħi eżistenti tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil hu kontraindikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3) u muhuwiex rakkommandat f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat. Peress li efavirenz jiġi metabolizzat prinċipalment mis-sistema ta' CYP, għandha tīgi eżerċitata kawtela waqt l-għoti 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 digħi eżistenti tal-fwied, fosthom epatite kronika attiva, għandhom frekwenza miżjud ta' abnormalitajiet tal-funzjoni tal-fwied waqt terapija antiretroviral kombinata (CART) u għandhom jiġu sorveljati skont il-prattika standard. Jekk ikun hemm evidenza ta' deterjorament tal-mard tal-fwied jew židiet 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 jeħtieg li jiġi evalwat kontra r-riskji potenzjali ta' tossiċità sinifikattiva tal-fwied. F'pazjenti bħal dawn, għandhom jiġu kkunsidrati l-interruzzjoni jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.8).

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

Avvenimenti epatiċi

Rapporti wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza epatika seħħew ukoll f'pazjenti li ma kellhomx mard epatiku digħi eżistenti jew fatturi oħrajn ta' riskju identifikabbli (ara sezzjoni 4.8). Sorveljanza tal-enzimi tal-fwied għandha tīgi kkunsidrata għal pazjenti kollha irrisspettivament minn funzjoni epatika hażina digħi 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.

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

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma ġewx studjati għat-trattament ta' infezzjoni HBV kronika. Emtricitabine u tenofovir meħuda individwalment u flimkien, urew attivitā kontra HBV fi studji farmakokinetici (ara sezzjoni 5.1). Esperjenza klinika limitata tissuġġerixxi li emtricitabine u tenofovir disoproxil għandhom attivitā kontra l-HBV meta jintużaw f'terapija antiretroviral kombinata biex tikkontrolla infezzjoni tal-HIV. It-twaqqif tat-terapija b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV jiista' jkun assoċjat ma' taħrix sever u akut tal-epatite. Pazjenti ko-infettati bl-HIV u l-HBV li jwaqqfu efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jeħtieg li jkunu sorveljati mill-qrib b'follow-up kemm kliniku kif ukoll tal-laboratorju għal mill-anqas erba' xħur wara t-twaqqif tat-trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxi. Jekk ikun xieraq, it-tkomplija mill-ġdid tat-terapija kontra l-epatite B tista' tkun meħtiega. F'pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirroži, it-twaqqif tat-trattament muhuwiex rakkommandat minħabba li t-taħrix tal-epatite wara t-trattament jiista' 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 jircieu prodotti medicinali b'riskju magħruf għal Torsade de Pointes, ikkunsidra alternattivi għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Sintomi psikjatriċi

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

Sintomi tas-sistema nervuża

Sintomi li jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, sturdament, insomnja, somnolenza, konċentrazzjoni mfixkla u ħolm anomalji huma effetti mhux mixtieqa rrappurtati b'mod frekwenti f' pazjenti li nghataw efavirenz 600 mg kuljum fi studji klinici. Sturdament deher ukoll fi studji klinici b'emtricitabine u tenofovir disoproxil. L-ugħiġi ta' ras ġie rrappurtat fi studji klinici b'emtricitabine (ara sezzjoni 4.8). Is-sintomi tas-sistema nervuża assoċjati ma' efavirenz generalment jibdew matul l-ewwel jum jew tnejn ta' terapija u generalment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimġhat. Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li jekk iseħħu, 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 jircieu efavirenz, generalment fil-preżenza ta' storja medika magħrufa ta' aċċessjonijiet. Pazjenti li qed jircieu prodotti medicinali konkomitanti kontra l-aċċessjonijiet metabolizzati primarjament permezz tal-fwied, bħal ma huma phenytoin, carbamazepine u phenobarbital, jistgħu jahtiegu sorveljanza perjodika tal-livelli fil-plažma. Fi studju tal-interazzjoni tal-prodotti medicinali, il-konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' carbamazepine kienu mnaqqsa meta carbamazepine nghata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Għandha tintuża kawtela fi kwalunkwe pazjent bi storja ta' aċċessjonijiet.

Indeboliment renali

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

Każijiet ta' kollass tal-kliewi akut wara l-bidu ta' doża għolja jew mediċini multipli anti-infjammatorji mhux sterjadi (NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs) ġew irappurtati f' pazjenti kkurati 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.

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

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

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

Effetti fl-ġħadam

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

Ġie osservat tnaqqis fid-densità minerali tal-ġħadam (BMD, *bone mineral density*) b'tenofovir disoproxil fi provi klinici kkontrollati *randomised* li damu sa 144 ġimħa f'pazjenti infettati bl-HIV jew bl-HBV. Dan it-taqqis fil-BMD ġeneralment tjieb wara t-twaqqif tat-trattament.

Fi studji oħrajn (prospettivi u cross-sectional), l-aktar tnaqqis evidenti fil-BMD ġie osservat f'pazjenti kkurati b'tenofovir disoproxil bħala parti minn kors li fiha impeditur ta' protease imsaħħa. B'mod globali, minħabba l-anormalitajiet fl-ġħadam assoċjati ma' tenofovir disoproxil u l-limitazzjonijiet ta' *data fit-tul dwar l-impatt ta' tenofovir disoproxil fuq is-saħħa tal-ġħadam u r-riskju ta' ksur, korsijiet alternattivi ta' kura għandhom jiġu kkunsidrati għal pazjenti b'osteoporoži jew b'passat mediku ta' ksur tal-ġħadam.*

Jekk ikun hemm suspect jew jinstabu anormalitajiet fl-ġħadam, konsultazzjoni xierqa għandha tinkiseb.

Reazzjonijiet fil-ġilda

Raxx ħafif għal moderat ġie rrappurtat bil-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Ir-raxx assoċjat mal-komponent efavirenz ġeneralment jirrisolvi b'terapija li tkompli. Antistamini u/jew kortikosteroidi adattati jistgħu jtejbu t-tollerabilità u jħaffu r-risoluzzjoni tar-raxx. Raxx sever assoċjat ma' nafet, deskwamazzjoni niedja jew ulċerazzjoni ġew irappurtati 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 jeħtieg li jitwaqqaf f'pazjenti li jiżżviluppaw raxx sever bl-nafet, deskwamazzjoni, involviment mukożali jew deni. L-esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li waqqfu sustanzi antiretrovirali oħra tal-klassi ta' inibituri ta' non-nucleoside reverse transcriptase (NNRTI) hija limitata. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mħuwiex rakkommandat għal

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

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretroviralista tista' sseħħi żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dawn il-bidliet jistgħu parżjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' ħajja. Għal-lipidi, f'xi kažijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu gestiti b'mod klinikament xieraq.

Funzjoni mitokondrijali ħażina wara esponiment *in utero*

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

Sindromu tal-attivazzjoni immunitarja mill-ġdid

F'pazjenti infettati bl-HIV b'deficjenza immunitarja severa fiż-żmien tal-bidu ta' CART, tista' tiżviluppa reazzjoni infjammatorja għal patoġeni opportunisti asintomatici jew residwi u tikkaġuna kundizzjonijiet kliniči serji, jew aggravament tas-sintomi. Tipikamente, reazzjoni jiet bħal dawn ġew osservati fi żmien l-ewwel ftit ġimħaq jew xhur tal-bidu ta' CART. Eżempji rilevanti huma retinite b'cytomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi generalizzati u/jew fokali, u pulmonite tat-tip *Pneumocystis jirovecii*. Kwalunkwe sintomi infjammatorji għandhom jiġu evalwati u t-trattament mibdi meta meħtieg.

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

Osteonekroži

Għalkemm l-etjoloġija hija kkunsidrata li hija multifattorja (inkluż l-użu ta' kortikosterojdi, konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni severa, indiċċi aktar għoli tal-massa tal-ġisem), kažijiet ta' osteonekroži ġew irrappurtati partikolarment f'pazjenti b'mard tal-HIV avvanzat u/jew esponiment fuq tul ta' żmien għal CART. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex ifittxu parir mediku jekk jesperjenzaw ugħiġ fil-ġġo, ebusija fil-ġġo 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 jaħbi mutazzjonijiet K65R, M184V/I jew K103N (ara sezzjoni 4.1 u 5.1).

Anzjani

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

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediciinali fih 7.5 mg ta' sodium metabisulfite f'kull doża, u dan jista, b'mod rari, jikkawża reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva u bronkospażmu.

Dan il-prodott mediciinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Dan il-prodott mediciinali fih 105.5 mg ta' lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza ghall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediciinali.

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

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

Bħala kombinazzjoni fissa, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' prodotti mediciinali oħra jnli li fihom il-komponenti emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata flimkien ma' prodotti mediciinali li fihom efavirenz ħlief jekk ikun meħtieg għal aġġustament fid-doża, eż. ma' rifampicin (ara sezzjoni 4.2). Minħabba similaritajiet ma' emtricitabine, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' analogi oħra jnla' ta' cytidine, bħal lamivudine. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' adefovir dipivoxil jew ma' prodotti mediciinali li fihom tenofovir alafenamide.

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

L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' metamizole, li huwa induttur ta' enzimi metabolizzanti inkluži CYP2B6 u CYP3A4, jista' jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' efavirenz/amtricitabine/tenofovir disoproxil bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċċja klinika. Għalhekk, hija rrakkmandata kawtela meta metamizole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħataw fl-istess hin; ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-prodott mediciinali għandhom jiġi mmonitorjati kif xieraq.

L-esponenti għal efavirenz jista' jiżdied meta jingħata ma' prodotti mediciinali (eżempju ritonavir) jew ikel (eżempju, meraq tal-grejpfrut) li jimpedixxu attivitā ta' CYP3A4 jew CYP2B6. Komposti jew preparazzjoni jistgħidha tal-ħnejja (pereżempju estratti ta' Ginkgo biloba u St. John's Wort) li jindu ħawn l-enzimi jistgħadha jikkawżaw tnaqqis tal-konċentrazzjonijiet fil-plažma ta' efavirenz. L-użu konkomitanti ta' St. John's Wort huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' Ginkgo biloba mhux irrikkmandat (ara sezzjoni 4.4).

Studji tal-interazzjonijiet farmakokinetici *in vitro* u klinici wrew li l-potenzjal għal interazzjonijiet medjati minn CYP li jinvolu emtricitabine u tenofovir disoproxil ma' prodotti medicinali oħrajn huwa wieħed baxx.

Interazzjoni tat-test kannabinojde

Efavirenz ma jeħilx ma' riċetturi kannabinojde. Riżultati pozittivi foloz ta' testijiet kannabinojde tal-awrina gew irrapportati b'xi assaġġi ta' screening f'suġġetti mhux infettati u f'pazjenti infettati bl-HIV li rċevel efavirenz. F'kazijiet bħal dawn huwa rrakkmandat li jsir ittestjar konfermatorju b'metodu aktar speċifiku bħal kromatografija tal-gass/spettrometrija tal-massa.

Kontraindikazzjonijiet ta' użu konkomitanti

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

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

Voriconazole: L-ghoti fl-istess ħin ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontraindikat. Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa, id-doža 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 ħin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u St. John's wort jew preparazzjonijiet tal-ħnejnej li fihom St. John's wort huwa kontraindikat. Il-livelli ta' efavirenz fil-plażma jistgħu jitnaqqsu bl-użu konkomitanti ta' St. John's wort minħabba l-induzzjoni ta' enzimi li jippreżi il-prodott medicinali u/jew proteini ta' trasport minn St. John's wort. Jekk pazjent ikun digħi qiegħed jieħu St. John's wort, waqqaf St. John's wort, iċċekkja l-livelli virali u jekk ikun possibbli l-livelli ta' efavirenz. Il-livelli ta' efavirenz jistgħu jiżiddu malli twaqqaf St. John's wort. L-effett 'inducing' ta' St. John's wort jista' jippersisti għal mill-inqas ġimaginej wara l-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.3).

Prodotti medicinali li Jtawlu QT: efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa kontraindikat mal-użu konkomitanti ta' prodotti medicinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall QTc u jistgħu jwasslu għal Torsade de Pointes, bħal: antiarritmiċi tal-klassijiet IA u III, newrolettiċi u sustanzi antidepressivi, certi antibijotici li jinkludu xi sustanzi tal-klassijiet li ġejjin: macrolides, fluoroquinolones, sustanzi antifungali imidazole, u triazole, certi antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole), cisapride, flecainide, certi sustanzi kontra l-malarja u methadone (ara sezzjoni 4.3).

L-użu konkomitanti mħuwiex rakkmandat

Atazanavir/ritonavir: M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkmandazzjoni tad-doža għal atazanavir/ritonavir f'kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Għaldaqstant, l-ghoti fl-istess ħin ta' atazanavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mħuwiex rakkmandat (ara Tabella 1).

Didanosine: L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u didanosine mħuwiex rakkmandat (ara Tabella 1).

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

Praziqantel: L-užu konkomitanti ta' efavirenz ma' praziqantel mhuwiex rakkomandat minħabba tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' praziqantel, b'riskju li t-trattament ma jaħdimx minħabba żieda fil-metabolizmu epatiku minn efavirenz. F'każ li tkun meħtieġa kombinazzjoni, tista' tiġi kkunsidrata żieda fid-doża ta' praziqantel.

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

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

Interazzjonijiet oħrajn

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

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

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

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./ 100 mg q.d./ 600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9% sa ↑ 10%) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 sa ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 sa ↓ 51)	
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg q.d./ 200 mg q.d./ 600 mg q.d., kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ ** (↓ 10% sa ↑ 26%) C _{max} : ↔*/ ** (↓ 5% sa ↑ 26%) C _{min} : ↑ 12%*/ ** (↓ 16 sa ↑ 49) (Induzzjoni ta' CYP3A4). * Meta mqabbel ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg q.d. filgħaxja mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis fis-C _{min} ta' atazanavir jista' jaffettwa b'mod negattiv l-effikaċja ta' atazanavir. ** ibbażat fuq paragun storiku. L-ġhoti flimkien ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mħuwiex rakkomandat.	
Atazanavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) * aktar baxx mid-doži rakkomandati; sejbiet 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 jistgħu jirriżultaw f'darunavir C _{min} subottimali. Jekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ikunu se jintużaw flimkien ma' darunavir/ritonavir, il-kors ta' darbtejn kuljum ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg għandu jintuża.
Darunavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil (300 mg b.i.d.*/ 100 mg b.i.d./ 245 mg q.d.) * doža aktar baxxa minn dik rakkomanda	Darunavir: AUC: ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 22% C _{min} : ↑ 37%	Darunavir/ritonavir għandu jintuża b'kawtela flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taħt. Il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliewi jista' jkun indikat, partikularment f'pazjenti b'mard sistemiku jew tal-kliewi digħi eżistenti, jew f'pazjenti li jkunu qed jieħdu medicini nefrotissiċi.
Darunavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Ibbażata fuq il-mogħdijiet ta' tneħħija differenti, l-ebda interazzjoni mhi mistennija.	

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Fosamprenavir/ritonavir/Efavirenz (700 mg b.i.d./ 100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u fosamprenavir/ritonavir jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Fosamprenavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Ara r-ringiela ta' ritonavir hawn taħt.
Fosamprenavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg q.d.)	Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Indinavir: AUC: ↓ 31% (↓ 8 sa ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-esponenti ta' indinavir ġie osservat meta indinavir 1,000 mg q8h ingħata ma' efavirenz 600 mg q.d. (Induzzjoni ta' CYP3A4). Ghall-ġhoti fl-istess ħin ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibit tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn ifsel.	M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-dożagg għal indinavir meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Filwaqt li s-sinifikat kliniku ta' konċentrazzjonijiet imnaqqs ta' indinavir ma ġiex stabilit, id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata għandu jiġi kkunsidrat meta jintgħażel regim li jkun fi ħażi, 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 sa ↑ 38) C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51% (↑ 37 sa ↑ 66) Konċentrazzjonijiet oħla ta' tenofovir jistgħu jżidu l-avvenimenti avversi assoċjati	M'hemmx biżżejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-dożagg għal lopinavir/ritonavir meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-ġhoti fl-istess ħin ta' lopinavir/ ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat.

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	ma' tenofovir, li jinkludu disturbi renali.	
Kapsuli rotob/Lopinavir/ritonavir jew soluzzjoni orali/Efavirenz	Tnaqqis sostanzjali fl-esponentim għal lopinavir, li kien jeħtieg aġġustament fid-doža ta' lopinavir/ritonavir. Meta użati flimkien ma' efavirenz u żewġ NRTIs, 533/133 mg lopinavir/ritonavir (kapsuli rotob) darbtejn kuljum taw konċentrazzjonijiet simili ta' lopinavir fil-plażma meta mqabbel ma' lopinavir/ritonavir (kapsuli rotob) 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz (dejta storika).	
Lopinavir/ritonavir pilloli/Efavirenz (400/100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.) (500/125 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Konċentrazzjonijiet ta' Lopinavir: ↓ 30 – 40% Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: simili għal lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz. Aġġustament fid-doža ta' lopinavir/ritonavir hu meħtieg meta jingħata ma' efavirenz. Ghall-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doža baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn isfel.	
Lopinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Ritonavir/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Ritonavir: AUC filghodu: ↑ 18% (↑ 6 sa ↑ 33) AUC filghaxija: ↔ C _{max} filghodu: ↑ 24% (↑ 12 sa ↑ 38) C _{max} filghaxija: ↔ C _{min} filghodu: ↑ 42% (↑ 9 sa ↑ 86) C _{min} filghaxija: ↑ 24% (↑ 3 sa ↑ 50) Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 sa ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 sa ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 sa ↑ 46)	L-ghoti fl-istess hin ta' ritonavir f'doži ta' 600 mg u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mhuwiex rakkomandat. Meta efavirenz/emtricitabine/enofovir disoproxil jintuża ma' doža baxxa ta' ritonavir, wieħed għandu jikkunsidra l-possibbiltà ta' żieda fl-inċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz, minħabba interazzjoni farmakodinamika possibbli.

Prodott medicinali skont iż-żoni terapeutici	<p>Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali</p> <p>Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)</p>	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	(inibizzjoni ta' metaboliżmu ossidattiv medjet minn CYP) Meta efavirenz ingħata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbejn kuljum, il-kombinazzjoni ma kinitx ittollerata tajjeb (pereżempju, seħħew sturdament, dardir, parastesija u livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied). M'hemmx dejta suffiċjenti disponibbli dwar it-tollerabilità ta' efavirenz ma' doža baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbejn kuljum).	
Ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Ritonavir/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Saquinavir/ritonavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Ghall-ġħoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' doža baxxa ta' ritonavir flimkien ma' inibtitur tal-protease, ara s-sezzjoni dwar ritonavir hawn fuq.	M'hemmx bizzejjed tagħrif biex issir rakkomandazzjoni tad-dożagg għal saquinavir/ritonavir meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-ġħoti fl-istess hin ta' saquinavir/ritonavir u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil mħuwiex rakkomandat. L-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' saquinavir bħala l-uniku inibtitur tal-protease mħuwiex rakkomandat.
Saquinavir/ritonavir/Tenofovir disoproxil	Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta tenofovir disoproxil ingħata fl-istess hin ma' saquinavir imsahħħah b'ritonavir.	
Saquinavir/ritonavir/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Antagonist ta' CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Maraviroc: AUC _{12h} : ↓ 45% (↓ 38 sa ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 sa ↓ 62) Il-konċentrazzjonijiet ta' Efavirenz mhux imkejla, l-ebda effett mħu mistenni.	Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ghall-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 mħu mistenni.	

Prodott medicinali skont iż-żoni terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Maraviroc/Emtricitabine	L-interazzjoni ma għietx studjata.	
Inhibitit tat-trasferiment ta' integrase strand		
Raltegravir/Efavirenz (Doža waħda ta' 400 mg/-)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C _{12h} : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (induzzjoni ta' UGT1A1)	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u raltegravir jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Raltegravir/Tenofovir disoproxil (400 mg b.i.d.-/)	Raltegravir: AUC: ↑ 49% C _{12h} : ↑ 3% C _{max} : ↑ 64% (mekkaniżmu tal-interazzjoni mħuwiex magħruf) Tenofovir: AUC: ↓ 10% C _{12h} : ↓ 13% C _{max} : ↓ 23%	
Raltegravir/ Emtricitabine	L-interazzjoni ma għietx studjata.	
NRTIs u NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji specifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs oħra apparti minn lamivudine, zidovudine, u tenofovir disoproxil. Ma nstabu l-ebda interazzjonijiet kliniči sinifikanti u m'għandhomx ikunu mistennija interazzjonijiet kliniči sinifikanti billi l-NRTIs jiġu metabolizzati permezz ta' rottta differenti minn efavirenz u mħumiex probabbli li jikkompetu ghall-istess enzimi metaboliċi u mogħdijiet ta' tneħħija.	Minħabba s-similarità bejn lamivudine u emtricitabine, komponent ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandux jingħata fl-istess hin ma' lamivudine (ara sezzjoni 4.4).
NRTIs/Efavirenz	L-interazzjoni ma għietx studjata.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs ma rriżultax benefiku f'termini tal-effikċċa u s-sigurtà, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u NNRTI ieħor mħuwiex rakkomandat.
Didanosine/Tenofovir disoproxil	L-ghoti ta' tenofovir disoproxil flimkien ma' didanosine jirriżulta f'żieda ta' 40 – 60% fl-esponenti sistemiku għad-didanosine.	L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u didanosine mħuwiex rakkomandat.

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Didanosine/Efavirenz	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 aċidozi lattika li kultant kienu fatali. L-ghoti flimkien ta' tenofovir disoproxil u didanosine f'doża ta' 400 mg kuljum kien assöċjat ma' tnaqqis sinifikanti fl-ġħadd ta' ċelluli CD4, possibbilment minħabba interazzjoni intraċċellullari li żżid id-didanosine fosforilat (jiġifieri attiv). Doża mnaqqsa ta' 250 mg didanosine mogħti flimkien ma' terapija b'tenofovir disoproxil kienet assöċjata ma' rapporti ta' rati għoljin ta' falliment virologiku f'diversi kombinazzjonijiet li kienu ttestjati għat-trattament ta' infekzjoni bl-HIV-1.
Didanosine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Antivirali tal-epatite Ċ

Elbasvir/Grazoprevir + Efavirenz	Elbasvir: AUC: ↓ 54% C _{max} : ↓ 45% (Induzzjoni ta' CYP3A4 jew ta' P gp –effett fuq elbasvir) Grazoprevir: AUC: ↓ 83% C _{max} : ↓ 87% (Induzzjoni ta' CYP3A4 jew ta' P gp –effett fuq grazoprevir) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔	L-ghoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikat ghaliex dan jista' jwassal għal telf tar-rispons virologiku għal elbasvir/grazoprevir. Dan it-telf huwa minħabba 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-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma, u jwassal għal effett

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
		terapewtiku mnaqqas. L-ġhoti 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 sa ↓ 25) C _{max} : ↓ 34% (↓ 41 sa ↑ 25) C _{min} : ↓ 34% (↓ 43 sa ↑ 24) Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% (↑ 77 sa ↑ 123) C _{max} : ↑ 79% (↑ 56 sa ↑ 104) C _{min} : ↑ 163% (↑ 137 sa ↑ 197)	L-ebda aġġustament fid-doża mhu rakkomandat. Iż-żieda fl-esponiment ta' tenofovir tista' ssaħħħah avvenimenti avversi assoċjati ma' tenofovir disoproxil, li jinkludu disturbi tal-kliewi. Il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi mmonitorjata 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 sa ↑ 67) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53% (↓ 61 sa ↓ 43) C _{max} : ↓ 47% (↓ 57 sa ↓ 36) C _{min} : ↓ 57% (↓ 64 sa ↓ 48) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine:	L-ġhoti fl-istess hin ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir huwa mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' velpatasvir u voxilaprevir fil-plażma. L-ġhoti flimkien ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	<p>Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali</p> <p>Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)</p>	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81% (↑ 68 sa ↑ 94) C _{max} : ↑ 77% (↑ 53 sa ↑ 104) C _{min} : ↑ 121% (↑ 100 sa ↑ 143)	
Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	L-interazzjoni giet studjata biss ma' sofosbuvir/velpatasvir. Mistenni: Voxilaprevir: ↓	
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (600 mg/200 mg/ 245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% (↓ 40 sa ↑ 10) GS-331007 ¹ : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% (↓ 30 sa ↑ 16) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% (↑ 8 sa ↑ 45) C _{min} : ↔	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u sofosbuvir jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Antibijotici		
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg b.i.d./ 400 mg q.d.)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 sa ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 sa ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 sa ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 sa ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 sa ↑ 19) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Ir-raxx žviluppa f'46% tal-voluntiera mhux infettati li kienu qed jirċievu efavirenz u clarithromycin.	Is-sinifikat kliniku ta' dawn il-bidliet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma mhuwiex magħruf. Alternattivi għal clarithromycin (eż. azithromycin) jistgħu jiġu kkunsidrati. Antibijotici makrolidi oħra, bhal erythromycin, ma ġewx studjati f'kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Clarithromycin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Clarithromycin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Antimikobatterjali		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 sa ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 sa ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 sa ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 sa ↑ 1) (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Wieħed għandu jikkunsidra li jirdoppja d-doża ta' rifabutin fi trattamenti fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-ġimgħa f'kombinazzjoni ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. L-effett kliniku ta' dan l-aggustament fid-doża ma għix evalwat adegwatament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u virologiku meta wieħed jagħmel l-aggustament 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 sa ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 sa ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 sa ↓ 46) (Induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6)	Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittieħed ma' rifampicin f'pazjenti li jiżnu 50 kg jew iktar, 200 mg/jum (total ta' 800 mg) addizzjonali ta' efavirenz jistgħu jipprovd esponiment simili għal doża ta' kuljum ta' efavirenz ta' 600 mg meta jittieħrd mingħajr rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aggustament fid-doża ma għix evalwat adegwatament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u virologiku meta wieħed jagħmel l-aggustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). L-ebda aġġustament tad-doża ta' rifampicin mhu rakkomandat meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Rifampicin/Tenofovir disoproxil (600 mg q.d./ 245 mg q.d.)	Rifampicin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↔	
Rifampicin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Antifungali		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 sa ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 sa ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 sa ↓ 58) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4) Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 sa ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 sa ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 sa ↓ 60) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Billi ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doża għal itraconazole meta jintuża ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, trattament antifungali alternattiv għandu jiġi kkunsidrat.
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)	L-užu fl-istess hin ta' posaconazole u efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat ħlief jekk il-benefiċċju lill-pazjent jegħleb ir-riskju.
Posaconazole/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
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 kompetittiv ta' metabolizmu ossidattiv) L-ghoti fl-istess hin ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontraindikat (ara sezzjoni 4.3).	Billi efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa prodott ta' kombinazzjoni ta' doża fissa, id-doża ta' efavirenz ma tista' tinbidel; għaldaqstant, 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.	

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Medicini kontra l-malarja		
Artemether/Lumefantrine/Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 doži ta' 4 pilloli kull waħfa fuq 3 ijiem/600 mg q.d.)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin (metabolit attiv): AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Billi konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis tal-effikaċja kontra l-malarja, il-kawtela hi rakkomandata meta l-pilloli efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u artemether/lumefantrine jingħataw flimkien.
Artemether/Lumefantrine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	
Artemether/Lumefantrine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (250/100 mg doža waħda/600 mg q.d.)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 sa ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 sa ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 sa ↓ 65) C _{max} : ↔	L-ghoti fl-istess hin ta' atovaquone/proguanil ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat.
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	
ANTIKONVULSIVI		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 sa ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 sa ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 sa ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 sa ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 sa ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 sa ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u CYP2B6) L-ghoti flimkien ta' doži ogħla ta' efavirenz jew carbamazepine ma' giex studjat.	Ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar id-doža ghall-użu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' carbamazepine. Mediċina alternattiva kontra l-konvulżjoni għandha tiġi kkunsidrata. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku.

Prodott medicinali skont iż-żoni terapeutici	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Carbamazepine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Carbamazepine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi ta' CYP450	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Hemm potenzjal għal tnaqqis jew żieda fil-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra fil-plażma, li huma sottostrati ta' isoenzimi ta' CYP450 ma' efavirenz.	Meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jingħata fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun substrat ta' isoenzimi ta' CYP450, għandu jsir monitoraġġ perjodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Valproic acid/Efavirenz (250 mg b.i.d./ 600 mg q.d.)	L-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' efavirenz. Dejta limitata tissuġgerixxi li m'hemm l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetika ta' valproic acid.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u valproic acid jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal kontroll ta' aċċessjonijiet.
Valproic acid/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Valproic acid/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mħumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin jitneħħew esklussivament mhux mibdula fl-awrina u mħumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi ta' eliminazzjoni bħal efavirenz.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u vigabatrin jew gabapentin jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Vigabatrin/Emtricitabine Gabapentin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Vigabatrin/Tenofovir disoproxil Gabapentin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
MEDIĆINI KONTRA T-TAGHQID TAD-DEMM		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol potenzjalment jiżdiedu jew jitnaqqusu minn efavirenz.	Aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol jista' jkun meħtieġ meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C _{max} , C _{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
--	--	---

ANTIDEPRESSIVI

Inhibituri selettivi tal-assorbiment mill-ġdid ta' serotonin (*selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)*)

Sertraline/Efavirenz (50 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 sa ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 sa ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 sa ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 sa ↑ 16) C _{min} : ↔ (Induzzjoni ta' CYP3A4)	Meta jingħata ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom jiġu ggwidati mir-rispons kliniku.
Sertraline/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għixx studjata.	
Sertraline/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għixx 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 jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Paroxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għixx studjata.	
Paroxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għixx studjata.	
Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma' għixx studjata. Billi fluoxetine għandu profil metaboliku simili għal paroxetine, jiġifieri effett inhibitorju qawwi fuq CYP2D6, huwa mistenni nuqqas simili ta' interazzjoni għal fluoxetine.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u fluoxetine jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Fluoxetine/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għixx studjata.	
Fluoxetine/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għixx studjata.	

Inhibituri tal-assorbiment mill-ġdid ta' norepinephrine u dopamine

Bupropion/Efavirenz [150 mg doža waħda (medicina li tintreħha b'mod sostnun)/600 mg q.d.]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 sa ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 sa ↑ 80) (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-doża ta' bupropion għandhom jiġu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. L-ebda aġġustament fid-doża mhu mehtieġ għal efavirenz.
--	---	--

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
Bupropion/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Bupropion/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	

SUSTANZI KARDJOVASKULARI

Imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju

Diltiazem/Efavirenz (240 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 sa ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 sa ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 sa ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 sa ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 sa ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 sa ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 sa ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 sa ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 sa ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 sa ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 sa ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 sa ↑ 26) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-zieda fil-parametri farmakokinetici ta' efavirenz mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament sinifikanti.	Aġġustament fid-doża ta' diltiazem meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi ggwidat mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem).
Diltiazem/Emtricitabine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Diltiazem/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	L-interazzjoni ma gietx studjata ma' efavirenz, emtricitabine, jew tenofovir disoproxil. Meta efavirenz jingħata fl-istess ħin ma' imblokkatur tal-kanali tal-kalċju li jkun sottostrat ta' enzima ta' CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju.	Aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju meta jingħataw fl-istess ħin 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 MEDICINALI LI JBAXXU L-LIPIDI

Inhibituri ta' HMG Co-A reductase

Atorvastatin/Efavirenz (10 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 sa ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 sa ↓ 26)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa
---	--	--

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 sa ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 sa ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 sa ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 sa ↓ 51) Inhibituri ta' HMG Co-A reductase totali attivi: AUC: ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 sa ↓ 26)	aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatin meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal atorvastatin).
Atorvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Atorvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Pravastatin/Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 sa ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 sa ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal pravastatin).
Pravastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Pravastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Simvastatin/Efavirenz (40 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 sa ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 sa ↓ 79) Simvastatin acid: AUC: ↓ 58% (↓ 39 sa ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 sa ↓ 58) Inhibituri ta' HMG Co-A reductase totali attivi: AUC: ↓ 60% (↓ 52 sa ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 sa ↓ 78) (Induzzjoni ta' CYP3A4) L-ġhoti flimkien ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettawawx il-valuri tal-AUC jew tas-C _{max} ta' efavirenz.	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin).
Simvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Simvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Rosuvastatin fil-biċċa l-kbira tiegħi jidher jidher.	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u rosuvastatin jistgħu

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	mibdul permezz tal-ippurgar, u għalhekk interazzjoni ma' efavirenz mhijiex mistennija.	jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
Rosuvastatin/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Rosuvastatin/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx 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 sa ↓ 25) Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 sa ↓ 67) C _{max} : ↓ 46% (↓ 39 sa ↓ 52) C _{min} : ↓ 82% (↓ 79 sa ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 sa ↓ 87) C _{max} : ↓ 80% (↓ 77 sa ↓ 83) C _{min} : ↓ 86% (↓ 80 sa ↓ 90) (induzzjoni ta' metabolizmu) Efavirenz: l-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-effetti mhuwiex magħruf.	Metodu affidabbli ta' kontracezzjoni barriera għandu jintuża flimkien ma' 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 ġietx studjata.	
Injezzjoni: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (Doża wahda DMPA IM ta' 150 mg)	Fi studju li dam 3 xhur dwar l-interazzjoni tal-prodott mediċinali, ma nstabu l-ebda differenzi sinifikanti fil-parametri farmakokinetici ta' MPA bejn pazjenti li kienu qed jirċievu terapija antiretroviral li fiha efavirenz u pazjenti li ma jirċievu l-ebda terapija antiretroviral. Instabu riżultati simili minn investigaturi oħrajn, għalkemm il-livelli fil-plażma	Minħabba l-informazzjoni limitata disponibbli, metodu affidabbli ta' kontracezzjoni barriera irid jintuża flimkien ma' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ġhoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
	ta' MPA kienu iktar varjabbli fit-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-livelli ta' progesterone fil-plażma għal pazjenti li kien qed jirċievu efavirenz u DMPA baqqgħu baxxi u konsistenti bit-trażżin tal-ovulazzjoni.	
DMPA/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
DMPA/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	Tnaqqis fl-espożizzjoni ta' etonogestrel jista' jkun mistenni (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' kontraċettivi li ma ġadmix b'etonogestrel f'pazjenti esposti għal efavirenz.	Metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera għandu jintuża flimkien ma' kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Etonogestrel/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Etonogestrel/Emtricitabine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
IMMUNOSOPPRESSANTI		
Immunosuppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata. ↓ espożizzjoni tal-immunosoppressant tista' tkun mistennija (induzzjoni ta' CYP3A4). Dawn l-immunosoppressanti mhuwiex antiċipat li ser ikollhom impatt fuq l-espożizzjoni ta' efavirenz.	Tnaqqis fid-doža tal-immunosoppressant tista' tkun meħtieġa. Hu rakkomandat monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjonijiet tal-immunosoppressant għal mill-inqas ġimaginej (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta jkun hemm bidu jew waqtien ta' trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Tacrolimus/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil (0.1 mg/kg q.d./ 200 mg/245 mg q.d.)	Tacrolimus: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Emtricitabine: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔ Tenofovir disoproxil: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{24h} : ↔	

Prodott medicinali skont iż-żoni terapewtiċi	Effetti fuq il-livelli tal-prodott mediċinali Bidla medja perċentwali fl-AUC, C_{max}, C_{min} b'intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jekk disponibbli (mekkaniżmu)	Rakkomandazzjoni dwar l-ghoti flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (efavirenz 600 mg, emtricitabine 200 mg, tenofovir disoproxil 245 mg)
OPIOIDS		
Methadone/Efavirenz (35 – 100 mg q.d./ 600 mg q.d.)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 sa ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 sa ↓ 59) (Induzzjoni ta' CYP3A4) Fi studju dwar dawk li jużaw id-drogi gol-vini, l-ghoti flimkien ta' efavirenz ma' methadone irriżulta fi tnaqqis fil-livelli ta' methadone fil-plażma u sinjali ta' meta wieħed jieqaf l-mediċina (withdrawal) ta' opiate. Id-doża tal-methadone żdiedet b'medja ta' 22% biex ittaffi s-sintomi ta' meta wieħed jieqaf l-mediċina.	L-ghoti konkomitanti ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil għandu jiġi evitat minħabba 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' għietx studjata.	
Buprenorphine/naloxone/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: L-ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Minkejja t-tnaqqis fl-espożizzjoni ta' buprenorphine, l-ebda pazjenti ma wrew sintomi ta' effetti ta' meta tieqaf tieħu l-mediċina. Aġġustament fid-doża ta' buprenorphine jista' ma jkunx meħtieg meta jingħata flimkien ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.
Buprenorphine/naloxone/Emtricitabine	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	
Buprenorphine/naloxone/Tenofovir disoproxil	L-interazzjoni ma' għietx studjata.	

¹ Il -metabolit predominant ta' sofosuvir fiċ-ċirkolazzjoni.

Studji mwettqa ma' prodotti mediċinali oħrajn

Ma kien hemm ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti meta efavirenz ingħata ma' azithromycin, cetirizine, fosamprenavir/ritonavir, lorazepam, zidovudine, aluminium/magnesium hydroxide antacids, famotidine jew fluconazole. Il-potenzjal għal interazzjonijiet ma' efavirenz u antifungali azole oħrajn, bħal ketoconazole, ma' giex studjat.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddiġħ

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

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

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

Efavirenz: Kien hemm seba' rapporti retrospettivi ta' sejbiet konsistenti ma' difetti fit-tubu newrali, inkluż meningomyelocele, kollha f'ommijiet esposti għal korsijiet li kien fihom efavirenz (eskluż kwalunkwe pillola ta' kombinazzjoni ta' doža fissa li fiha efavirenz) fl-ewwel trimestru. Żewġ każijiet addizzjonali (1 prospettiv u 1 retrospettiv) li jinkludu avvenimenti konsistenti ma' difetti tat-tubu newrali, ġew irrapportati bil-pillola ta' kombinazzjoni fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil. Ma għix stabbilita relazzjoni kawżali ta' dawn l-avvenimenti mal-użu ta' efavirenz, u d-denominatur mħuwiex magħruf. Minħabba li difetti fit-tubu newrali jseħħu fl-ewwel 4 ġimġhat tal-iżvilupp tal-fetu (meta t-tubi newrali jkunu ssigillati), dan ir-riskju potenzjali jkun jghodd għal nisa esposti għal efavirenz waqt l-ewwel trimestru tat-tqala.

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

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

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

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

Treddiġħ

Intwera li efavirenz, emtricitabine u tenofovir huma eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir fit-trabi ta' twelid/trabi. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. Għalhekk efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil m'għandhomx jintużaw waqt it-treddiġħ.

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

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

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi minn studju kliniku u l-esperjenza ta' wara t-taqegħid fis-suq b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil u l-komponenti individwali ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil f'terapija antiretroviral kombinata huma elenkti f'Tabella 2 hawn taħt 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, ir-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 mal-užu ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil:

Ir-reazzjonijiet avversi li žviluppaw mill-kura li huma kkunsidrati bħala possibbilment jew probabbilment marbuta ma' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil trappurtati fi studju AI266073 (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: - halq xott
- diskors ma jiftiehemx
- żieda fl-apptit
- tnaqqis fil-libido
- majalġja

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

	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika:</i>			
Komuni		newtropenija	
Mhux komuni		anemija ¹	
<i>Disturbi fis-sistema immuni:</i>			
Komuni		reazzjoni allergika	
Mhux komuni	sensittività eċċessiva		
<i>Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni:</i>			
Komuni ħafna			ipofosfatemija ²
Komuni	ipertrigliceridemija ³	iperġlīcemija, ipertrigliceridemija	
Mhux komuni	iperkolesterolija ³		ipokalemija ²
Rari			aċidoži lattika
<i>Disturbi psikjatriċi:</i>			
Komuni	depressjoni (severa f'1.6%) ³ , ansjetà ³ , holm anormali ³ , nuqqas ta' rqad ³	holm anormali, insomnja	
Mhux komuni	attentat ta' suwiċidju ³ , ideat dwar suwiċidju ³ , psikoži ³ , manija ³ , paranojja ³ , alluċinazzjoni ³ , burdata ewforika ³ , labilità tal-affett ³ , stat konfużjonalis ³ , aggressjoni ³ , katatonja ³		
Rari	suwiċidju komplut ^{3,4} , delużjoni ^{3,4} , newroži ^{3,4}		

	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi fis-sistema nervuža:</i>				
Komuni īnfra		uġiġħ ta' ras	sturdament	
Komuni	disturbi ċerebrali tal-koordinazzjoni u tal-bilanc ³ sonnolenza (2.0%) ³ , uġiġħ ta' ras (5.7%) ³ , disturb fl-attenzjoni (3.6%) ³ , sturdament (8.5%) ³	sturdament	uġiġħ ta' ras	
Mhux komuni	aċċessjonijiet ³ , amnesija ³ , ħsibijiet anormali ³ , atassija ³ , koordinazzjoni anormali ³ , agitazzjoni ³ , roghda			
<i>Disturbi fl-ġħajnejn:</i>				
Mhux komuni	vista mċajpra			
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika:</i>				
Mhux komuni	tinnite, vertigini			
<i>Disturbi vaskulari:</i>				
Mhux komuni	fwawar			
<i>Disturbi gastro-intestinali:</i>				
Komuni īnfra		dijarea, dardir	dijarea rimettar, uġiġħ addominali, dardir	
Komuni	dijarea rimettar, uġiġħ ta' żaqq, dardir	amylase għoli li jinkludi amylase pankreatika, lipase fis-serum għoli, rimettar, uġiġħ addominali, dispepsja	uġiġħ addominali, distensjoni addominali, gass	
Mhux komuni	pankreatite			pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara:</i>				
Komuni	żieda f'aspartate aminotransferase (AST), żieda f'alanine aminotransferase (ALT), żieda f'gamma-glutamyltransferase (GGT)	żieda f'AST fis-serum u/jew żieda f'ALT fis-serum, iperbilirubinemija	żieda fit-transaminases	
Mhux komuni	epatite akuta			
Rari	insuffiċjenza epatika ^{3,4}			steatoži epatika, epatite
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda:</i>				
Komuni īnfra	raxx (moderat-sever, 11.6%, il-gradi kollha, 18%) ³		raxx	
Komuni	hakk	raxx vesikulobolluż, raxx pustulari, raxx makulopapulari, raxx, hakk, urtikarja, telf tal-kulur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) ¹		
Mhux komuni	sindrome ta' Stevens-Johnson, eritema multiforme ³ , raxx sever (<1%)	anġjoedema ⁴		
Rari	dermatite fotoallerġika			anġjoedema

	Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil		
	Efavirenz	Emtricitabine	Tenofovir disoproxil
<i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi:</i>			
Komuni ħafna		creatine kinase għolja	
Komuni			tnaqqis fid-densità minerali tal-ġħadam
Mħux komuni			rabdomijolizi ² , dgħufija fil-muskoli ²
Rari			osteomalacia (li tidher bħala wġiġ fl-ġħadam u b'mod mhux frekwenti tikkontribwixxi għal ksur) ^{2,4} , mijopatja ²
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja:</i>			
Mħux komuni			żieda fil-kreatinina, proteinurja, tubulopatija renali prossimali li tinkludi s-sindromu ta' Fanconi
Rari			insuffiċjenza tal-kliewi (akuta u kronika), nekroži tubulari akuta, nefrite (li tinkludi nefrite akuta interstizjali) ⁴ , dijabete insipidus nefrogenika
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider:</i>			
Mħux komuni	ġinekomastija		
<i>Disturbi generali u kondizzjoniet ta' mnejn jingħata:</i>			
Komuni ħafna			astenja
Komuni	għeja	uġiġħ, astenja	

¹ L-anemija kienet komuni u t-tibdil fil-kultur tal-ġilda (żieda fil-pigmentazzjoni) kien komuni ħafna meta emtricitabine ingħata lil 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-tqeħġid fis-suq għal efavirenz, emtricitabine jew tenofovir disoproxil. Il-kategorija ta' frekwenza kienet stmati mill-kalkulazzjoni statistika bbażza fuq in-numru totali ta' pazjenti trattati b'efavirenz fl-istudji kliniči (n = 3,969) jew esposti għal emtricitabine fi studji kliniči kkontrollati randomised (n = 1,563) jew esposti għal tenofovir disoproxil fi studji kliniči kkontrollati randomised u l-programm ta' aċċess imkabbar (n = 7,319).

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

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

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

Sintomi tas-sistema nervuża: Sintomi tas-sistema nervuża huma komuni b'efavirenz, wieħed mill-komponenti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Fi studji kliniči kkontrollati ta' efavirenz, sintomi fis-sistema nervuża ta' intensità minn moderata sa severa affettaww lil 19% (severi 2%) tal-pazjenti, u 2% tal-pazjenti waqqfu t-terapija minhabba dawn is-sintomi. Huma s-soltu jibdew matul l-ewwel jum jew jumejn ta' terapija b'efavirenz u ġeneralment jirrisolvu wara l-ewwel żewġ sa erba' ġimġħat. Huma jistgħu jseħħu aktar frekwentement meta efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil jittieħed fl-istess hin mal-iklief possibbilm minhabba livelli ogħla ta' efavirenz fil-plażma (ara sezzjoni 5.2). Dożagg 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 kažijiet f'pazjenti li ma kellhomx mard epatiku digà eżistenti jew fatturi oħra jen-ta' riskju identifikabbli, kif irrapportata wara t-tqegħid fis-suq, kienet kultant ikkaratterizzata minn kors fulminanti, li f'xi kažijiet 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 t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Madankollu, f'xi pazjenti, tnaqqis fit-tnejħha tal-kreatinina m'ghaddietx kompletement minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil. Pazjenti f'riskju ta' indeboliment renali (bħal pazjenti b'fatturi ta' riskju renali fil-linjal bażi, mard tal-HIV li jkun fi stadju avvanzat, jew pazjenti li jkunu qed jirċievu prodotti mediciinati nefrotossici fl-istess hin) għandhom riskju akbar li jkollhom irkupru mhux komplet tal-funzjoni renali minkejja t-twaqqif ta' tenofovir disoproxil (ara sezzjoni 4.4).

Aċidoži lattika: Kienu rrappurtati kažijiet ta' aċidoži lattika b'tenofovir disoproxil waħdu jew flimkien ma' antiretroviral oħra. Pazjenti li għandhom fatturi li jippreċi sal-antiretroviral bħal indeboliment sever tal-fwied (CPT, Klassi C) (ara sezzjoni 4.3), jew pazjenti li jirċievu prodotti mediciinati fl-istess waqt magħrufa li jikkawżaw aċidoži lattika huma f'riskju akbar li jkollhom aċidoži lattika severa waqt trattament b'tenofovir disoproxil, inklużi riżultati fatali.

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

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

Osteonekroži: Kienu rrappurtati kažijiet ta' osteonekroži, partikolarment f'pazjenti b'fatturi ta' riskju ġeneralment rikonoxuti, mard avvanzat tal-HIV jew esponiment fuq tul ta' żmien għal CART. Il-frekwenza ta' dan mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

Popolazzjonijiet specjali oħra jen-

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

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

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspectati

Huwa importanti li jiġi rrappurtati reazzjonijiet avversi suspectati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediciinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediciinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħha huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspectata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doža eċċessiva

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

Jekk tittieħed doža eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi ssorveljat għal evidenza ta' tossicità (ara sezzjoni 4.8) u jiġi applikat trattament ta' sostenn standard kif meħtieg.

Jista' jintuża l-għoti ta' faħam attivat biex jgħin fit-tnejħija ta' efavirenz mhux assorbit. Ma hemm l-ebda antidotu spċificu għal doža eċċessiva b'efavirenz. Peress li efavirenz jeħel ħafna mal-proteini tad-demm, dijalisi x'aktar li ma tnejħix kwantitajiet sinifikattivi minnu mid-demm.

Sa 30% tad-doža ta' emtricitabine u madwar 10% tad-doža ta' tenofovir tista' titnejha permezz ta' emodjalisi. Mhux magħruf jekk emtricitabine jew tenofovir jistgħux jitnejha permezz ta' dijalisi peritoneali.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOGIČI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Efavirenz huwa NNRTI ta' HIV-1. Efavirenz jinibixxi b'mod mhux kompetittiv HIV-1 reverse transcriptase (RT) u ma jinibixx 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 jinbidel *in vivo* għal tenofovir, analogue ta' nucleoside monophosphate (nucleotide) ta' adenosine monophosphate.

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

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

Elettrofizjologija tal-qalb

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall QTc ġie evalwat fi studju *crossover* dwar QT bit-tikketta mikxufa, ikkontrollat b'mod pozittiv u bi plaċebo, b'sekwenza waħda fissa ta' 3 perjodi, bi 3 trattamenti fi 58 individwu f'saħħtu imtejba għal polimorfiżmi ta' CYP2B6. Is-C_{max} medja ta' efavirenz f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ghoti ta' doža ta' 600 mg kuljum għal 14-il ġurnata kienet 2.25 darba s-C_{max} medja osservata f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *1/*1. Giet osservata relazzjoni pozittiva bejn il-konċentrazzjoni ta' efavirenz u titwil ta' QTc. Abbażi tar-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni u QTc, it-titwil medju ta' QTc u l-ghola livell tal-interval ta' kunfidenza ta' 90% tiegħi huma ta' 8.7 ms u 11.3 ms f'individwi bil-ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ghoti ta' doža 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 naqqas l-attività antivirali kontra l-virusijiet ta' grupp O. Emtricitabine wera attività antivirali kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, u G. Tenofovir wera attività antivirali kontra HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G, u O. Kemm emtricitabine kif ukoll tenofovir urew attività speċifika tar-razza kontra HIV-2 u attività antivirali kontra HBV.

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

Rezistenza

Ir-rezistenza għal efavirenz tista' tkun magħżula *in vitro* rriżultat f'sostituzzjonijiet ta' aċidu amminiku singolu jew aktar minn wieħed f'HIV-1 RT, inkluż L100I, V108I, V179D, u Y181C. K103N kienet l-aktar sostituzzjoni RT osservata b'mod frekwenti f'iżolati virali minn pazjenti li esperjenzaw rikaduta fl-ġħadd virali matul l-istudji kliniči ta' efavirenz. Sostituzzjonijiet fil-pozizzjonijiet 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-rezistenza għal efavirenz, nevirapine u delavirdine *in vitrowrew* li s-sostituzzjoni K103N tagħti nuqqas ta' suxxettibbiltà għat-tliet NNRTIs kollha.

Il-potenzjal għal kross-rezistenza bejn efavirenz u NRTIs huwa wieħed baxx minħabba s-siti differenti ta' twaħħil fuq il-mira u l-mekkaniżmu ta' azzjoni. Il-potenzjal għal kross-rezistenza bejn efavirenz u PIs huwa wieħed baxx minħabba l-miri differenti tal-enzimi involuti.

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

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

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

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

Tabella 3: Żvilupp tar-rezistenza fl-istudju GS-01-934 sa' ġimħa 144

	Efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil (N = 244)	Efavirenz + lamivudine/zidovudine (N = 243)
Analizi tar-rezistenza sa' ġimħa 144	19	31
Ġenotipi fuq it-terapija	19 (100%)	29 (100%)
Rezistenza 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 (68%)	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, il-Fisher's Exact test li jqabbel il-grupp ta' efavirenz + emtricitabine + tenofovir disoproxil mal-grupp ta' efavirenz + lamivudine/zidovudine fost il-pazjenti kollha.

¹ Mutazzjonijiet oħra tar-rezistenza 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 rċivew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fuq stonku vojt, 3 każijiet addizzjonal ta' rezistenza ġew osservati. It-3 pazjenti kollha kienu rċivew kombinazzjoni ta' doża fissa ta' lamivudine u zidovudine u efavirenz għal 144 ġimħa u mbagħad qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil. Żewġ pazjenti b'rrikaduta virologika kkonfermata żviluppaw sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal efavirenz (NNRTI) li jinkludu sostituzzjonijiet K103N, V106V/I/M u Y188Y/C reverse transcriptase f'ġimħa 240 (96 ġimħa fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil) u ġimħa 204 (60 ġimħa fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan). It-tielet pazjent kellu sostituzzjonijiet assoċjati ma' rezistenza għal efavirenz (NNRTI) li kienu jeżistu minn qabel u s-sostituzzjoni ta' M184V reverse transcriptase assoċjati ma' rezistenza għal emtricitabine meta dahal fil-faži ta' estensjoni ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u kellu rispons virologiku subottimali, u żviluppa sostituzzjonijiet K65K/R, S68N u K70K/E assoċjati ma' rezistenza għal NRTI f'ġimħa 180 (36 ġimħa fuq efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan).

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

Effikaċja klinika u sigurtà

Fi studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa ta' 144 ġimġha (GS-01-934) li fih, pazjenti infettati bl-HIV-1 li qatt ma kienu hadu trattament antiretroviral qabel ir-ċeċew jew kors ta' darba kuljum ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil jew kombinazzjoni fissa ta' lamivudine u zidovudine mogħti darbejn kuljum u efavirenz darba kuljum (jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott għal dan il-prodott mediciċinali). Pazjenti li temmew 144 ġimġha ta' trattament b'fergħa ta' trattament wieħed jew ieħor fi studju GS-01-934 ingħataw l-għażla li jkomplu f'fażi estiżza (b'tikketta mikxufa) tal-istudju b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fuq stonku vojt. Tagħrif huwa disponibbli minn 286 pazjent li qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil: 160 kienu rċeċew efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil qabel, u 126 kienu rċeċew lamivudine/zidovudine u efavirenz qabel. Rati għoljin ta' soppressjoni viroloġika nżammu minn pazjenti miż-żewġ grupperi tat-trattament inizjali li mbagħad ir-ċeċew efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fil-fażi estiżza b'tikketta mikxufa tal-istudju. Wara 96 ġimġha ta' trattament b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil, konċentrazzjonijiet ta' HIV-1 RNA fil-plażma baqgħu < 50 kopja/ml fi 82% tal-pazjenti u < 400 kopja/ml f'85% tal-pazjenti (analizi b'intenzjoni li tigi ttrattata (ITT), nieqsa = ma ħadimx).

L-istudju AI266073 kien studju kliniku każwali bit-tikketta mikxufa miffrux fuq 48 ġimġha fuq pazjenti infettati bl-HIV li jqabbel l-effikaċja ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' terapija antiretroviral magħmulu minn mill-inqas żewġ nucleoside jew nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) b'inhibitur tal-protease jew b'non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; madankollu mhux reġim li fih il-komponenti kollha ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan (efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil). Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan ingħata fuq stonku vojt (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti qatt ma kienu esperjenzaw falliment viroloġiku fuq terapija antiretroviral preċedenti, ma kellhom l-ebda mutazzjonijiet magħrufa tal-HIV-1 li jagħtu rezistenza għal xi wieħed mit-tliet komponenti f'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan, u kienu ġew viroloġikament imrażżna għal mill-anqas tliet xħur fil-linjal baži. Il-pazjenti jew qalbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan (N= 203) jew komplew fuq ir-reġim ta' trattament antiretroviral oriġinali tagħhom (N= 97). Id-dejta fil-ġimġha tmienja u erbgħin uriet li livelli għoljin ta' trażżeen viroloġiku, komparabbli mar-reġim ta' trattament oriġinali, inżammu f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali biex jaqilbu għal efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan (ara t-Tabella 4).

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

	Grupp tal-kura		
Punt aħħari	Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil Mylan (N = 203) n/N (%)	Baqgħu fuq it-trattament oriġinali (N = 97) n/N (%)	Differenza bejn efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u r-reġim ta' kura oriġinali (95%CI)
pazjenti b'HIV-1 RNA < 50 kopja/mL			
PVR (KM)	94.5%	85.5%	8.9% (-7.7% sa 25.6%)
M = Eskluži	179/181 (98.9%)	85/87 (97.7%)	1.2% (-2.3% sa 6.7%)
M = Ma rnexxiex	179/203 (88.2%)	85/97 (87.6%)	0.5% (-7.0% sa 9.3%)
LOCF modifikat	190/203 (93.6%)	94/97 (96.9%)	-3.3 (-8.3% sa 2.7%)

	Grupp tal-kura		
Punt aħħari	Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil Mylan (N = 203) n/N (%)	Baqgħu fuq it-trattament originali (N = 97) n/N (%)	Differenza bejn evavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u r-regim ta' kura originali (95%CI)
pazjenti b'HIV-1 RNA < 200 kopja/mL			
PVR (KM)	98.4%	98.9%	-0.5% (-3.2% sa 2.2%)
M = Eskluži	181/181 (100%)	87/87 (100%)	0% (-2.4% sa 4.2%)
M = Ma rnexxiex	181/203 (89.2%)	87/97 (89.7%)	-0.5% (-7.6% sa 7.9%)

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

M: Neqsin

LOCF modifikat: Analizi post-hoc fejn il-pazjenti li ma rnexxewx viroloġikament jew li twaqqfitilhom il-kura minħabba episodji avversi kienu kkunsidrati bħala li ma rnexxewx; għal pazjenti oħrajn li ma komplexwx, intuża l-metodu LOCF (l-ahħar 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 evavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil [92.4% kontra 94.0% għall-PVR (analizi tas-sensittivitā) għal evavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u pazjenti SBR (stayed on their baseline regimen) rispettivament; differenza (95%CI) ta' -1.6% (-10.0%, 6.7%)]. Fl-istratum ta' qabel NNRTI, ir-rati tar-rispons kienu 98.9% vs 97.4% għal evavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan u għal pazjenti SBR rispettivament; differenza (95%CI) ta' 1.4% (-4.0%, 6.9%).

Tendenza simili kienet osservata f'analizi ta' sotto-grupp ta' pazjenti li kienu kkurati fil-passat, b'HIV-1 RNA < 75 kopja/ml fil-linja baži li kellhom it-terapija maqluba għal evavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan. Dan kien skont it-tip ta' régim antiretroviral fil-passat (database ta' pazjenti Kaiser Permanente)

Komponenti ta' qabel ta' evavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil (N = 299)	Kors ibbażat fuq NNRTI fil-passat (N = 104)	Kors ibbażat fuq 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 ma hija disponibbli bħalissa minn studji kliniči b'efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan f'pazjenti li qatt ma ppruvaw it-trattament qabel jew f'pazjenti li nghataw trattament qawwi qabel.

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

Pazjenti ko-infettati b'HIV u b'HBV

Esperjenza klinika limitata f'pazjenti ko-infettati bl-HIV u HBV tissuġġerixxi li t-trattament b'emtricitabine jew tenofovir disoproxil f-terapija mhallta antiretroviral biex tikkontrolla l-infezzjoni bl-HIV ukoll tirriżulta fi tnaqqis fin-DNA tal-HBV (tnaqqis ta' 3 log₁₀ jew tnaqqis ta' 4 sa 5 log₁₀, rispettivament) (ara sejjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

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

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Il-forom farmaċewtiċi separati ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil intużaw biex tīgħi stabbilita l-farmakokinetika ta' efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil, mogħtija separatament f'pazjenti infettati bl-HIV. Il-bijoekwalezza ta' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma' pillola waħda miksija b'rita ta' efavirenz 600 mg flimkien ma' kapsula iebsa waħda ta' emtricitabine 200 mg u pillola miksija b'rita ta' tenofovir disoproxil 245 mg (ekwivalenti għal 300 mg tenofovir disoproxil) mogħtija flimkien, ġiet stabbilita wara għoti ta' doža 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-last} (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 _½ (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' doža fissa waħda taħbi kundizzjonijiet ta' sawm.

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

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

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

Assorbiment

F'pazjenti infettati bl-HIV, l-ogħla konċentrazzjonijiet ta' plāzma ta' efavirenz intlaħqu fi żmien 5 sīghat u konċentrazzjonijiet ta' stat fiss intlaħqu fi żmien 6 jew 7 jiem. F'35 pazjent li kien qed jiċievu efavirenz 600 mg darba kuljum, il-konċentrazzjoni massima fi stat fiss (C_{max}) kienet $12.9 \pm 3.7 \mu\text{M}$ (29%) [medja ± devjazzjoni standard (S.D.) (koeffiċjent ta' varjazzjoni (%CV))], C_{min} fl-istat 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-plāzma li jseħħu siegħa jew sagħtejn wara d-doža. Wara għoti orali ta' aktar minn doža waħda ta' emtricitabine lil 20 pazjent infettat bl-HIV, C_{max} fl-istat fiss kien $1.8 \pm 0.7 \mu\text{g}/\text{ml}$ (medja ± S.D.) (39% CV), C_{min} fl-istat fiss kien $0.09 \pm 0.07 \mu\text{g}/\text{ml}$ (80%) u l-AUC kien $10.0 \pm 3.1 \mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{ml}$ (31%) fuq intervall ta' dožaġġ ta' 24 siegħa.

Wara għoti orali ta' doža 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 ± 90 ng/ml (30%) u $2,287 \pm 685$ ng•h/ml (30%), rispettivamente. Il-bijodisponibilità orali ta' tenofovir minn tenofovir disoproxil f'pazjenti sajmin kienet madwar 25%.

L-effett tal-ikel

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

Għoti ta' pilloli ta' efavirenz ma' ikla b'ħafna xaham żied l-AUC medju u C_{max} ta' efavirenz bi 28% u b'79%, rispettivamente, meta mqabbel mal-ġħoti fi stat ta' sawm. Meta mqabbel mal-ġħoti fi stat ta' sawm, id-doża ta' tenofovir disoproxil u emtricitabine f'kombinazzjoni ma' ikla b'ħafna xaham jew ma' ikla ħafifa żiedet l-AUC medju ta' tenofovir b'43.6% u 40.5%, u C_{max} b'16% u 13.5%, rispettivamente mingħajr ma' ġew affettwati l-espożizzjonijiet ta' emtricitabine.

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil huwa rrakkmandat sabiex jingħata fuq stonku vojt minħabba li l-ikel jista' jżid l-espożizzjoni ta' efavirenz u jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Huwa mistenni li l-esponent ta' tenofovir (AUC) ikun madwar 30% aktar baxx wara l-ġħoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan fuq stonku vojt meta mqabbel mal-komponent individuali tenofovir disoproxil meta mogħti mal-ikel (ara sezzjoni 5.1).

Distribuzzjoni

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

It-twaħħil *in vitro* ta' tenofovir mal-plażma umana jew mal-proteina tas-serum huwa < 0.7% u 7.2%, rispettivamente 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 mifrux madwar il-ġisem kollu.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Efavirenz intwera li jinduči CYP3A4 u CYP2B6, li jirriżulta fl-induzzjoni tal-metabolizmu tiegħu stess li jista' jkun klinikament rilevanti f'xi pazjenti. F'voluntiera mħuwiex affettwati, doži multipli ta' 200 sa 400 mg kuljum għal 10 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 wahda ta' 52 sa 76 siegħa). Efavirenz intwera wkoll li jinduči UGT1A1. Esponenti ta' raltegravir (substrat ta' UGT1A1) jonqsu fil-preżenza ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5, Tabella 1). Ghalkemm dejta *in vitro* tissuġġerixxi li efavirenz jinibixxi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm rapporti kontradittorji kemm ta' żidiet kif ukoll

ta' tnaqqis fl-esponimenti għas-substrati ta' dawn l-enzimi meta jingħataw flimkien ma' efavirenz *in vivo*. L-effett nett tal-ghoti fl-istess ħin mhuwiex ċar.

Hemm fit metabolizmu ta' emtricitabine. Il-bijotrasformazzjoni ta' emtricitabine tinkludi l-ossidazzjoni tat-thiol moiety biex tifforma t-3' sulphoxide diastereomers (madwar 9% tad-doża) u l-konjugazzjoni mal-acidu glukoroniku biex tifforma 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 inibxxew *in vitro* il-metabolizmu tal-prodott medicinali medjata minn xi wieħed mill-iżoformi umani maġguri CYP450 involuti fil-bijotrasformazzjoni tal-prodott medicinali. Emtricitabine, ukoll, ma impedixxietx lill-enżima uridine 5' diphosphoglucuronyl transferase responsabbi għall-glukoronidazzjoni.

Eliminazzjoni

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

Wara l-ghoti mill-ħalq, il-*half-life* tal-eliminazzjoni ta' emtricitabine hija ta' madwar ta' 10 sīgħat. Emtricitabine jinhareg primarjament mill-kliewi b'irkupru shiħ tad-doża miksub fl-awrina (bejn wieħed u iehor 86%) u ippurgar (bejn wieħed u iehor 14%). Tlettax fil-mija tad-doża ta' emtricitabine għet irkuprata fl-awrina bħala tliet metaboliti. It-tnejħha sistematika ta' emtricitabine kellha medja ta' 307 mL/min.

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

Il-farmakokinetika f'popolazzjonijiet specjali

Etâ

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

Sess

Il-farmakokinetika ta' emtricitabine u tenofovir huma simili f'pazjenti nisa u rgiel. Dejta limita tissuġġerixxi li n-nisa jista' jkollhom esponenti oħla għal efavirenz iżda ma jidhru li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

Etniċità

Tagħrif limitat jissuġġerixxi li pazjenti Asjatici u mill-Gżejjer Pacifici jista' jkollhom espozizzjoni ikbar għal efavirenz, iżda ma jidhix li huma inqas tolleranti għal efavirenz.

Popolazzjoni pedjatrika

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

Indeboliment renali

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

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

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

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

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever (tnehħija tal-kreatinina (CrCl) ta' < 50 mL/min). Pazjenti b'indeboliment renali moderat jew sever jeħtieġ 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-farmakokinetika ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan ma ġewx studjati f'pazjenti infettati bl-HOV b'indeboliment epatiku. Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil Mylan għandu jingħata b'kawtela lil pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil ma għandux jintuża f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (ara sezzjoni 4.3) u mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat. Fi studju dwar doża singola ta' efavirenz, il-half-life irduppijat fl-uniku pazjent b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi C), 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 ħafif (Child-Pugh-Turcotte Klassi A) meta mqabbel mal-kontrolli. Kien hemm dejta insuffiċċenti biex jiġi stabbilit jekk indeboliment tal-fwied moderat jew sever (Child-Pugh-Turcotte Klassi B jew C) jaftett wax il-farmakokinetika ta' efavirenz.

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

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

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

Efavirenz: Studji mhux kliniċi ta' sigurtà farmakoloġika dwar efavirenz ma juru l-ebda periklu speċiali għall-bnedmin. Ir-riżultati fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti, iperplasija biljari kienet osservata f'xadini cynomolgus li nghataw efavirenz għal \geq sena f'doża li rrizultat f'valuri medji tal-

AUC madwar darbtejn akbar minn dawk fi bnedmin mogħtija d-doža rrikkmandata. L-iperplasija biljari marret lura kif twaqqaf l-iddożar. Fibroži biljari ġiet osservata fil-firien. Aċċessjonijiet mhux sostnuti kienu osservati f'xi xadini li rċevel 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-doža rrikkmandata.

Efivarenz ma kienx mutaġeniku jew klastoġeniku f'analizi konvenzjonali dwar effett tossiku fuq il-ġeni. Studji tal-karċinoġeneċità wrew incidenza akbar ta' tumuri epatici u pulmonari fi ġrieden ta' sess femminili, iżda mhux fi ġrieden ta' sess maskili. Il-mekkaniżmu tal-formazzjoni ta' tumuri u r-rilevanza potenzjali għall-bnedmin mhumiex magħrufa. Studji tal-karċinogeneċċità fi ġrienden ta' sess maskili u f'firien ta' sess maskili u femminili kien negattivi.

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

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

Tenofovir disoproxil: Studji mhux kliniči ta' sigurta 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'l-livelli ta' esponiment li kien akbar minn jew daqs il-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku jinkludu tossiċità fil-kliewi u fl-ġħadam u tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' phosphate fis-serum. It-tossiċità fl-ġħadam kienet dijanjostikata bhala osteomalacia (fix-xadini) u tnaqqis fid-densità minerali tal-ġħadam (BMD) (fil-firien u l-klieb). It-tossiċità fl-ġħadam f'firien u klieb adulti żgħażaq seħħet f'esponenti li kien ≥ 5 -darbiet iż-żejjed mill-esponiment f'pazjenti pedjatriċi jew adulti; it-tossiċità fl-ġħadam seħħet f'xadini ġuvenili infettati f'esponenti għoljin ħafna wara dožaġġ taħt il-ġilda (≥ 40 darba iż-żejjed mill-esponiment fil-pazjenti). Sejbiet fl-istudji fuq il-firien u x-xadini indikaw li kien hemm tnaqqis konness mas-sustanza fl-assorbiment intestinali ta' phosphate b'potenzjali ta' tnaqqis sekondarju fil-BMD.

Studji dwar effett tossiku fuq il-ġeni żvelaw riżultati pozittivi fl-analizi *in vitro* tal-limfoma tal-ġurdien, riżultati ekwivoċi f'waħda mir-razex użati fit-test Ames, u riżultati pozittivi b'mod dghajnej fit-test tal-livell tal-medicina fl-awrina (UDS, *urine drug test*) f'epatociti 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 incidenza baxxa ta' tumuri tad-duwodenu f'doža estrememament għolja fil-ġrieden. Dawn it-tumuri mhumiex mistennija li jkunu rilevanti għall-bniedem.

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

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

6. TAGHRIF FARMAČEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Croscarmellose sodium
Hydroxypropylcellulose
Low-substituted hydroxypropylcellulose
Magnesium stearate
Microcrystalline cellulose
Silica, colloidal anhydrous
Sodium metabisulfite (E223)
Lactose monohydrate
Iron oxide red (E172)

Kisja tar-rita

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

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbi.

6.3. Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn.

Flixkun tal-HDPE li fih 30 pillola: Uža fi żmien 60 jum wara li tifħu għall-ewwel darba.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenit u ta' dak li hemm gó fih

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

Daqs tal-pakkett: 30, 90 pillola miksija b'rta

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

Pakkett bil-folji tal-OPA/alu/PE/HDPE/alu li fih 30 u 90 pillola.

Pakkett bil-folji perforat b'doża waħda tal-OPA/alu/PE/HDPE/alu li fih 30×1 , 90×1 pillola.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniggar iehor

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

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

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

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

EU/1/17/1222/001
EU/1/17/1222/002
EU/1/17/1222/003
EU/1/17/1222/004
EU/1/17/1222/005
EU/1/17/1222/006
EU/1/17/1222/007

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 05 ta' Settembru 2017
Data tal-ahħar tiġid: 24 ta' Mejju 2022

10. DATA TA' REVİŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-ĦRUĞ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbi għall-ħruġ tal-lott

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

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1, Komárom 2900,
L-Ungaria

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

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

KARTUNA U TIKKETTA (FLIXKUN)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

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

3. LISTA TA' ECĆIPJENTI

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

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

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksijsa b'rita

30 pillola miksijsa b'rita
90 pillola miksijsa b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

< Flixkun tal-HDPE li fih 30 pillola:> Ğaladarba jinfetaħ, uža fi żmien 60 jum.

< 30 pillola: għall-kartuna biss>

Data meta nfetaħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEċJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEċJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŽATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN

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

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

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

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

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC

SN

NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTA' MULTIPLU BIL-FLIEXKEN (BIL-KAXXA BLU)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

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

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

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

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksijsa b'rita

Pakkett multiplu: 90 (3 pakketti ta' 30) pilloli miksijsa b'rita.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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 MEHTIEĞA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS:

Galadarba jinfetaħ, uža fi żmien 60 jum.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĆINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĆINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/17/1222/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EČCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAČEWTKA U KONTENUT

Pillola miksijsa b'rita

30 pillola miksijsa b'rita

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separataġement.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDICINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS:

Galadarba jinfetaħ, uža fi żmien 60 jum.

Data meta nfetaħ:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

10. PREKAWZJONIJIET SPEĆJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDICINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDICINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

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

EU/1/17/1222/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŽU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE****17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

FOLJA TAL-KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĆINALI

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

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

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

3. LISTA TA' EĆCIPJENTI

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

4. GHAMLA FARMAČEWTIKA U KONTENUT

Pillola miksijsa b'rita

30 pillola miksijsa b'rita
90 pillola miksijsa b'rita
30 × 1 pillola miksijsa b'rita (doža waħda)
90 × 1 pillola miksijsa b'rita (doža waħda)

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.

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

6. TWISSIJA SPEċJALI LI L-PRODOTT MEDIĆINALI 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 MEHTIEĞA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĆJALI TA' KIF JINHAŽEN

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

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

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

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

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

EU/1/17/1222/004 30 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1222/005 90 pillola miksija b'rita
EU/1/17/1222/006 30 × 1 pillola miksija b'rita (doža waħda)
EU/1/17/1222/007 90 × 1 pillola miksija b'rita (doža waħda)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĢENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

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

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

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.
- Din il-mediċina ġiet mogħtija lilek biss. M'ghandekx tghaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjal ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li muwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fih tliet sustanzi attivi li jintużaw biex jittrattaw infel-żon bil-virus ta' l-immunodeficienza (HIV) tal-bniedem:

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

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

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

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

Tihux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan:

- **jekk inti allergiku għal efavirenz, emtricitabine, tenofovir, tenofovir disoproxil jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).**
- **jekk għandek mard tal-fwied sever.**
- **jekk għandek kundizzjoni tal-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjah titwil tal-intervall QT li jqiegħdek f'riskju għoli ta' problemi severi fir-ritmu tal-qalb (Torsade de Pointes).**

- jekk xi membru tal-familja tiegħek (ġenituri, nanniet, aħwa) miet għall-għarrieda minħabba problema fil-qalb jew twieled bi problemi fil-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li inti għandek livelli għoljin jew baxxi ta' elettroliti bħal potassium jew magnesium fid-demm tiegħek.
- **jekk bħalissa qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediċini li ġejjin (ara wkoll “Mediċini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan”):**
 - **astemizole jew terfenadine** (użati biex jittrattaw il-hay fever jew allergiji oħra)
 - **bepridil** (użat biex jittratta mard tal-qalb)
 - **cisapride** (użat biex jittratta l-ħruq ta' stonku)
 - **elbasvir/grazoprevir** (użati biex jittrattaw l-epatite C)
 - **ergot alkaloids** (pereżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jittrattaw emigranji u wǵiġi ta' ras tat-tip cluster)
 - **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
 - **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użat biex jittratta certi kundizzjonijiet mentali)
 - **St. John's wort (*Hypericum perforatum*)** (preparazzjoni tal-ħxejjex użat għad-depressjoni u l-ansjetà)
 - **voriconazole** (użat biex jittratta infezzjonijiet fungali)
 - **flecainide, metoprolol** (użati biex jittrattaw taħbiż irregolari tal-qalb)
 - **certi antibijotici** (macrolides, fluoroquinolones, imidazole)
 - sustanzi antifungali triazole
 - certi sustanzi kontra l-malarja
 - **methadone** (użat biex jittratta l-vizzju tat-tehid tal-oppju)

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

- Din il-mediċina mhix kura għal infezzjoni tal-HIV. Waqt li tkun qed tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan inti għaddek tista' tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor assoċjat ma' infezzjoni tal-HIV.
- Għandek tibqa' taħt il-kura tat-tabib tiegħek waqt li tkun qed tieħu Efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil.

Għid lit-tabib tiegħek:

- **jekk qed tieħu mediċini oħra** li fihom efavirenz, emtricitabine, tenofovir disoproxil, tenofovir alafenamide, lamivudine jew adefovir dipivoxil. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan m'għandux jittieħed ma' kwalunkwe minn dawn il-mediċini.
- **jekk għandek jew kellek mard tal-kliewi,** jew jekk it-testijiet urew problemi bil-kliewi tiegħek. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mhux irrikmandat jekk ikkollok mard tal-kliewi moderat sa sever.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jaffettwa l-kliewi tiegħek. Qabel tibda t-trattament, it-tabib tiegħek jista' jordnalek testijiet tad-demm biex jassessja l-funzjoni tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' ukoll jordna testijiet tad-demm waqt it-trattament biex jissorvelja l-kliewi tiegħek.

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan generalment ma jittehidx ma' mediciċini oħra li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek (ara *Mediċini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*). Jekk dan ma jistax jiġi evitat, it-tabib tiegħek jissorvelja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek darba fil-ġimħha.

- **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali msejjah titwil tal-intervall QT.**
- **jekk għandek storja ta' mard mentali,** inkluża depressjoni, jew abbuż ta' sustanzi jew alkoħol. Għid lit-tabib tiegħek immedjatament jekk thossox imdejjaq, għandek ħsibijiet suwiċidali jew ħsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
- **jekk għandek storja ta' aċċessjonijiet** jew jekk qed tiġi ttrattat b'terapija kontra l-aċċessjonijiet bħal carbamazepine, phenobarbital u phentyoin. Jekk qed tieħu xi waħda minn dawn il-mediciċini, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jiċċekkja l-livell fid-demm tal-mediciċina kontra l-aċċessjonijiet biex jassigura li mhix qed tiġi affettwata waqt li tkun qed tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. It-tabib tiegħek jista' jaġħtki mediciċina 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 kroniči, li huma ttrattati b'antiretroviral ikkombinati, għandhom riskju oħla ta' problemi tal-fwied serji u potenzjalment ta' theddid għall-hajja. It-tabib tiegħek jista' jaġħmel testijiet tad-demm sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sew il-fwied tiegħek jew jista' jaqilbek għal mediciċina oħra. **Jekk għanndeek mard sever tal-fwied, tiħux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan** (aktar aktar qabel f'sezzjoni 2, *Tiħux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*).

Jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra bl-attenzjoni l-ahjar kors ta' trattament għalik. Tenofovir disoproxil u emtricitabine, tnejn mis-sustanzi attivi f'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan juru xi attivitā kontra l-virus tal-epatite B ghalkemm emtricitabine muhiwiex approvat għat-trattament tal-infezzjoni bl-epatite B. Is-sintomi tal-epatite tiegħek jistgħu jsiru aghħar wara t-twaqqif ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. It-tabib tiegħek imbagħad jista' jaġħmel testijiet tad-demm f'intervalli regolari sabiex jiċċekkja kemm qed jaħdem sewwa l-fwied tiegħek (ara sezzjoni 3, Jekk tieqaf tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan).

- Indipendentement minn storja ta' mard tal-fwied, it-tabib tiegħek ser jikkunsidra testijiet tad-demm regolari sabiex jiċċekkja kif qed jaħdem il-fwied tiegħek.
- **jekk għandek 'il fuq minn 65 sena.** Ġew studjati numri insuffiċjenti ta' pazjenti ta' 'il fuq minn 65 sena. Jekk għandek iktar minn 65 sena u tingħata riċetta għal Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, it-tabib tiegħek ser jimmonitorjak b'attenzjoni.

- **Galadarba tibda tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, oqghod attent għal:**

- **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, ġedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm anormali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdew fl-ewwel jew fit-tieni jum tat-trattament u ġeneralment imorru wara l-ewwel ġimxha sa 4 ġimħat.
- **kwalunkwe sinjali ta' raxx fil-ġilda.** Ir-raxxijiet jistgħu jiġu kkawżati minn Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Jekk tara kwalunkwe sinjal ta' raxx sever bl-infafet jew deni, ieqaf milli tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil

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

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

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistici, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħi meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tieħu medicini ghall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu ħafna xħur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħra jnejha bħal dghufija fil-muskoli, dghufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roghda jew attivitā eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatamente biex tfitħ il-kura meħtieġa.

- **Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti tbat minn osteoporoži, għandek passat mediku ta' ksur tal-ghadam jew jekk għandek problemi fl-ġhadam tiegħek.**

- **problemi fl-ġhadam.** Xi pazjenti li jieħdu terapija b'taħlita ta' għadd ta' medicini antiretrovirali jistgħu jiżviluppaw marda tal-ġhadam imsejha osteonekroži (it-tessuti tal-ġhadam imutu minħabba telf ta' provvista tad-demm lejn l-ġhadam). It-tul ta' żmien ta' terapija antiretrovirali, l-użu tal-kortikosterojdi, il-konsum tal-alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi tal-massa tal-ġisem ogħla, fost l-oħra jnejha, jistgħu jkunu xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju ghall-iżvilupp ta' din il-marda. Sinjali ta' osteonekroži huma ebusija fil-ġoggi, uġiġ (specjalment tal-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà biex tiċċaqlaq. Jekk tinnota xi wieħed minn dawn is-sintomi jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Problemi fl-ġhadam (jidhru bħala wġiġi persistenti jew li qed jidgrava fl-ġhadam u li xi kultant jirriżultaw fi ksur) jistgħu jseħħu wkoll minħabba ħsara liċ-ċelloli tubuli tal-kliewi (ara sejjoni 4, *Effetti sekondarji possibili*). Ghid lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġ fl-ġhadam jew ksur.

Tenofovir disoproxil jista' jikkawża wkoll telf tal-massa tal-ġhadam. L-aktar telf ta' għadam qawwi kien osservat fi studji klinici meta l-pazjenti gew ittrattati b'tenofovir disoproxil flimkien ma' inibitur ta' protease msahħħa.

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

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

M'għandekx tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan disoproxil ma' ċerti medicini. Dawn huma elenkti taħt *Tħux Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan*, fil-

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

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi medicini oħra li jistgħu jagħmlu īxsara lill-kliewi tiegħek. Xi eżempji jinkludu:

- aminoglycosides, vancomycin (medicini għal infezzjonijiet batteriċi)
- foscarnet, ganciclovir, cidofovir (medicini għal infezzjonijiet virali)
- amphotericin B, pentamidine (medicini għal infezzjonijiet fungali)
- interleukin-2 (għat-trattament tal-kancer)
- medicini anti-infjammatorji mhux sterjdi (NSAIDs, għas-serhan mill-uġġi fl-ghadha jew fil-muskoli)

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jaħdem fuq medicini oħra, li jinkludu preparazzjonijiet tal-ħnejjex bħal estratti ta' Ginkgo biloba. B'rīzultat ta' dan, l-ammonti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Myla jew ta' medicini oħrajn fid-demm tiegħek jistgħu jiġi affettwati. Dan jista' jtellef il-mediciċini tiegħek milli jaħdmu kif suppost, jew jagħmlu xi effetti sekondarji aghar. F'xi każżejjiet, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek jew jiċċekkja l-livelli tad-demm tiegħek. **Huwa importanti li tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu kwalunkwe minn dawn li ġejjin:**

- **Medicini li fihom didanosine (għal infezzjoni tal-HIV):** It-teħid ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan ma' medicini antivirali oħra li fihom didanosine jistgħu jgħollu l-livelli ta' didanosine fid-demm tiegħek u jistgħu jnaqqas l-ghadd taċ-ċelloli CD4. Infjammazzjoni tal-frixa u aċċidozi lattika (eċċess ta' aċċidu lattiku fid-demm), li tista' xi kultant tikkaġuna l-mewt, ġew irrapportati raramment meta medicini li fihom tenofovir disoproxil u didanosine tieħedha flimkien. It-tabib tiegħek jikkunsidra bir-reqqa jekk jittrattakxb b'mediciċini li fihom tenofovir u didanosine.
- **Medicini oħra użati f'infezzjoni tal-HIV:** L-inhibituri tal-protease li ġejjin: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, jew atazanavir jew saquinavir imsahħħah b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtki mediciċina alternattiva jew ibiddel id-doża tal-inhibituri protease. Flimkien ma' dan, għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu maraviroc.
- **Medicini użati biex jittrattaw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** elbasvir/grazoprevir, glecaprevir/pibrentasvir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Medicini użati biex ibaxxu x-xahmijiet fid-demm (imsejha wkoll statins):** Atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jnaqqas l-ammont ta' statins fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jiċċekkja l-livelli tal-kolesterol tiegħek u jikkunsidra li jbiddel id-doża tal-istatin tiegħek, jekk meħtieġ.
- **Medicini użati biex jittrattaw aċċessjonijiet (antikonvulsanti):** Carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jista' jnaqqas l-ammont tal-antikonvulsant fid-demm tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas l-ammont ta' efavirenz, wieħed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtki mediciċina differenti kontra l-aċċessjonijiet.
- **Medicini użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi,** inkluži tuberkolozi u l-kumpless relata mal-AIDS u mycobacterium avium: Clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jbiddillek id-doża jew jagħtki antibiotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib

tiegħek jista' jikkunsidra jagħtik doža addizzjonali ta' efavirenz biex jittratta l-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

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

Tqala u treddiġi

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

In-nisa m'għandhomx joħorġu tqal waqt it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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 Mylan.

Jekk tista' tinqabad tqila waqt li tkun qed tirċievi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jeħtieg li tuża forma sigura ta' kontraċeazzjoni tat-tip barriera (pereżempju, kondom) flimkien

ma' metodi oħra ta' kontraċezzjoni li jinkludu orali (il-pillola) jew kontraċettivi ormonali oħra (pereżempju, impjanti, injekzjoni). Efavirenz, wieħed mill-komponenti attivi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, jista' jibqa' f'demmek għal xi żmien wara li titwaqqaf it-terapija. Għaldaqstant, inti għandek tibqa' tuża miżuri kontraċettivi, bħal ta' hawn fuq, għal 12-il ġimgħa wara li tieqaf tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila jew għandek l-intenzjoni li toħroġ tqila. Jekk inti tqila, għandek tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan 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-ispiżjar tiegħek qabel tieħu xi medicina.

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

Treddax waqt it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan. Is-sustanzi ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jistgħu jgħaddu minn ġol-ħalib tas-sider u jikkagħunaw ħsara serja lit-tarbija tiegħek.

It-treddiġi mhuwiex rakkomandat f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħaddi għat-tarbija mill-ħalib 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 Mylan jista' tikkaġuna sturdament, konċentrazzjoni mxekkla u hedla. Jekk tkun affettwat, issuqx u m'għandekx tagħmel użu minn ghoddha jew thaddem magni.

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

Dan il-prodott mediciinali fih 7.5 mg ta' sodium metabisulfite f'kull pillola, u dan f'każiġiet rari jista' jikkawża reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva u bronkospažmu. Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'. Kull pillola fiha wkoll 105.5 mg ta' lactose f'kull pillola. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek intolleranza għal certi tipi ta' zokkor, ikkuntattja t-tabib tiegħek qabel tieħu din il-medicina.

3. Kif għandek tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Dejjem għandek tuża din il-medicina skont il-parir eż-żarru tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikkollok xi dubju.

Id-doża rakkodata hija:

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

Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan irid jittieħed kuljum.

Jekk it-tabib tiegħek jiddeċiedi li jwaqqaf wieħed mill-komponenti ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, tista' tingħata efavirenz, emtricitabine u/jew

tenofovir disoproxil separatament jew ma' mediciini oħra għat-trattament tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek.

Jekk tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tieħu pilloli żejda ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan, tista' tkun f'riskju miżjud li jkollok effetti sekondarji possibbi b'din il-mediciina (ara sejjoni 4, *Effetti sekondarji possibbi*). Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jew lill-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-pakkett tal-pilloli miegħek sabiex tkun tista' tiddekskrivi faċiement dak li tkun ħad.

Jekk tinsa tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

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

Jekk ikun kważi wasal il-ħin (anqas minn 12-il siegħa) għad-doża li jmissék, tihux id-doża li tkun qbiżt. Stenna u ġu d-doża li jmiss fil-ħin regolari. M'għandek tieħu doża doppja biex tpatti għal kull pillola li tkun insejt tieħu.

Jekk tirremetti l-pillola (inqas minn siegħa wara li tkun hadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan), għandek tieħu pillola oħra. Toqghodx tistenna sakemm isir il-ħin għad-doża li jmiss. M'hemmx bżonn li tieħu pillola oħra jekk tirremetti iktar minn siegħa wara li tkun hadt Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan.

Jekk tieqaf tieħu Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

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

Meta l-provvista tiegħek ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan tibda tonqos, ikseb aktar pilloli mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Dan huwa importanti ħafna minħabba li l-ammont tal-virus jista' jibda jiżzied jekk il-mediciina tīgi 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 twaqqafit it-trattament b'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan mingħajr ma l-ewwel tkellem lit-tabib tiegħek. Xi pazjenti kellhom testijiet tad-demmin jew sintomi li jindikaw li l-epatite tagħhom marret ghall-agħar wara li waqqfu emtricitabine jew tenofovir disoproxil (tnejn mit-tliet komponenti ta'Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan). Jekk Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan jitwaqqaf, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tkompli bil-kura tiegħek tal-epatite B. Jista' jkollok bżonn testijiet tad-demmin biex jiġi cċekk-jat kif qed jaħdem il-fwied tiegħek għal 4 xhur wara t-twaqqif tat-trattament. F'xi pazjenti b'mard avvanzat tal-fwied jew ċirroži, it-twaqqif tat-trattament muwiex rakkommandat għax dan jista' jwassal li l-epatite tiegħek tmur ghall-agħar, li jista' jkun ta' theddid għall-ħajja.

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Effetti sekondarji possibbli: għid lil tabib immedjatament

- **Aċidoži lattika** (aċidu lattiku eċċessiv fid-dem) 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' aċidoži lattika:
- nifs qawwi mgħaġġel
- theddil
- thossock imdardar (tqalligh), tibda tirremetti (rimettar) u wġiġ fl-istonku

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

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

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

L-effetti 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 digħi kellhom mard tal-fwied, iżda kien hemm xi fit rapporti f'pazjenti li ma kellhom l-ebda mard ezistenti tal-fwied.
- infjammazzjoni tal-kliewi, tagħmel ħafna awrina u thossock bil-ġħażex
- uġiġ fid-dahar ikkaġunat minn problemi tal-kliewi, inkluż insuffiċjenza tal-kliewi. It-tabib tiegħek jista' jagħmel testijiet tad-demm biex jara jekk il-kliewi tiegħek humiex qed jaħdmu sewwa.

- irtubija tal-ghadam (b'uġiġħ fl-ghadam u li xi kultant jirriżulta fi ksor) li tista' sseħħ minħabba ħsara liċ-ċelluli tat-tubuli tal-kliewi
- fwied li jkun fih ix-xaħam

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

L-iktar effetti sekondarji frekwenti

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

- sturdament, uġiġħ ta' ras, dijarea, dardir (nawsja), rimettar
- raxxijiet (inkluži tikek ħomor jew dbabar xi kultant bi nfafet u nefha tal-ġilda), li jistgħu jkunu reazzjonijiet allergiči
- thossox dgħajnejf

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-livelli tal-fosfat fid-demm
- livelli miżjud ta' creatine kinase fid-demm li jistgħu jirriżultaw fuq uġiġħ u dghufija fil-muskoli

Effetti sekondarji oħrajn possibbli

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

- reazzjonijiet allergiči
- disturbi tal-koordinazzjoni u tal-bilanċ
- thossox ansjuż jew depress
- diffikultà fl-irraq, holm anormali, diffikultà fil-konċentrazzjoni, ħedla
- uġiġħ, uġiġħ fl-istonku
- problemi bid-diġestjoni li jirriżultaw fi dwejjaq wara l-ikel, thossox minfuħ, gass (flatulenza)
- telf ta' aptit
- għeja
- ħakk
- tibdil fil-kultur tal-ġilda inkluž swidija tal-ġilda fi rqajja' ta' spiss jibdew fuq l-idejn u l-qigħan tas-saqajn
- telf tal-massa tal-ghadam

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- għadd baxx ta' ċelloli bojod tad-demm (għadd imnaqqas ta' ċelloli bojod tad-demm jista' jagħmleks suxxettibbli għall-infezzjoni)
- problemi bil-fwied u l-frixa
- acidi grassi (trigliceridi), bilirubina jew livelli ta' zokkor fid-demm miżjud

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

- kollass tal-muskoli, uġiġħ jew dghufija fil-muskoli
- anemija (għadd taċ-ċelloli ħomor tad-demm baxx)
- sensazzjoni ta' tidwir jew tmejjil (vertiġni), tisfir, żanżin jew ħoss persistenti ieħor fil-widnejn
- vista mċajpr
- tertir ta' bard
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- tnaqqis fl-apptit sesswali
- fwawar
- halq xott
- žieda fl-apptit

It-testijiet jistgħu juru wkoll:

- tnaqqis fil-potassju fid-demm
- židiet fil-kreatinina fid-demm
- proteini fl-awrina
- žieda fil-kolesterol fid-demm

Il-kollass tal-muskoli, l-irtubija tal-ġħadam (b'uġiġ fl-ġħadam u li xi kultant jirriżulta fi ksur), uġiġ fil-muskoli, dgħufja fil-muskoli u tnaqqis fil-potassju jew fosfat fid-demm jistgħu jseħħu minħabba ħsara liċ-ċelluli tubuli tal-kliewi.

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikkollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex ellenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzjal f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tīgi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-mediciċina.

5. Kif taħżeen Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

Żomm din il-mediciċina fejn ma tidħirx u ma tintlaħhaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediciċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett wara 'JIS'.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-ahħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Flixkun tal-HDPE li fih 30 pillola: Ikteb id-data meta ftaħt il-flixkun fl-ispazju pprovdut fuq it-tikketta tal-flixkun u tal-kaxxa. Uža fi żmien 60 jum wara li tifħu għall-ewwel darba.

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C. Aħżeen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umđita'.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispiżjar 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'fihi Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan

- Is-sustanzi attivi huma efavirenz, emtricitabine u tenofovir disoproxil. Kull pillola mikṣija b'rita ta' Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir disoproxil Mylan fiha 600 mg ta' efavirenz, 200 mg ta' emtricitabine u 245 mg ta' tenofovir disoproxil (bħala maleate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fil-pillola mikṣija b'rita huma croscarmellose sodium, hydroxypropylcellulose, low-substituted hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, silica colloidal anhydrous, sodium metabisulfite (E223), lactose monohydrate u iron oxide red (E172).
- Din il-mediciċina fiha sodium metabisulfite (E223) u lactose. Ara sezzjoni 2.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra fil-kisja tar-rita tal-pillola huma iron oxide yellow (E172), iron oxide red (E172), macrogol, poly(vinyl alcohol), talc, titanium dioxide (E171).

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

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

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

Din il-mediċina hi disponibbli f'pakketti bil-folji li fihom 30 u 90 pillola miksija b'rita u f'pakketti bil-folji perforati b'doża waħda li fihom 30 × 1 u 90 × 1 pillola.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

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

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġibok ikkuntattja lir-rappreżtant lokali tad-Dtentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viatris CZ s.r.o.
Tel: +420 222 004 400

Magyarország

Viatris Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatris ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti
Viatris OÜ
Tel: +372 6363 052

Ελλάδα
Viatris Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

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

France
Viatris Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

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

Ireland
Viatris Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia
Viatris Italia S.r.l.
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

Κύπρος
GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: +357 22863100

Latvija
Viatris SIA
Tel: +371 676 055 80

Norge
Viatris AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich
Viatris Austria GmbH
Tel: +43 1 86390

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

Portugal
Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România
BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija
Viatris d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika
Viatris Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland
Viatris OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige
Viatris AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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