

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

STOCRIN 30 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL fih 30 mg ta' efavirenz

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull mL fih 1 mg ta' benzoic acid (E210).

Kull mL fih sa 0.816 mg ta' benzyl alcohol (E1519).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Likwidu ċar bla kulur sa jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

STOCRIN soluzzjoni orali huwa indikat għat-trattament kombinat antiretrovirali tal-adulti, l-adolesxenti u t-tfal ta' tliet snin jew ikbar li huma nfettati bil-virus tal-immunodeficienza umana-1 (HIV-1), li ma jistgħux jibilgħu pilloli miksija b'rita.

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

Efavirenz soluzzjoni orali jista' jittiehed ma' l-ikel jew mingħajr ikel (ara sezzjoni 5.2).

Biex titjieb it-tollerabilità tas-sistema nervuża għar-reazzjonijiet avversi, huwa rakkomandat li għall-ewwel ġimagħtejn sa erba' ġimgħat ta' kura u f'pazjenti li jkomplu b'dawn is-sintomi, id-dożi jittiehdu qabel l-irqad (ara sezzjoni 4.8).

Adulti

Id-doża rakkomandata ta' efavirenz flimkien ma' nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) flimkien ma' PIs jew mingħajrhom (ara sezzjoni 4.5) hija ta' 24 mL mill-ħalq, darba kuljum.

Agġustament fid-doża

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

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

Tfal u adolexxenti (minn 3 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' efavirenz flimkien ma' PI u/jew NRTIs għal pazjenti bejn it-3 u s-17-il sena hija deskritta fit-Tabella 1. Il-pilloli miksiġin b'rita ta' efavirenz għandhom jingħataw biss lil tfal li żgur li huma kapaċi jibbilgħu il-pilloli.

Tabella 1: Doża għat-tfal li għandha tingħata darba kuljum

Piż tal-Ġisem kg	Efavirenz soluzzjoni orali (30 mg/mL) Doża (mL)	
	Tfal 3 - < 5 snin	Adulti u tfal ta' 5 snin u fuqhom
13 sa < 15	12	9
15 sa < 20	13	10
20 sa < 25	15	12
25 sa < 32.5	17	15
32.5 sa < 40	-	17
≥ 40	-	24

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz fi tfal li għandhom inqas minn 3 snin jew jew li jiżnu inqas minn 13-il kg ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-ġhoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozone, bepridil, jew ergot alkaloids (nghiđu aħna, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine) billi l-

kompetizzjoni għal CYP3A4 minn efavirenz tista' twassal biex timpedixxi l-metaboliżmu u tohloq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddida għall-ħajja. [nghidu ahna, aritmiji kardijaċi, sedazzjoni fit-tul jew dipressjoni respiratorja] (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet ta' ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) minhabba li joktor ir-riskju ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma u ta' effetti kliniċi mnaqqsa ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti bi:

- storja fil-familja ta' mewt f'daqqa jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc fuq l-elettrokardjogrammi, jew bi kwalunkwe kondizzjoni klinika oħra magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- storja ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti jew b'insuffiċjenza kardijaka kongestiva akkumpanjata minn frazzjoni mnaqqsa tal-hruġ tal-ventriklu tax-xellug.
- disturbi severi tal-bilanċ tal-elettroliti eż., ipokalemija jew ipomanjeżemija.

Il-pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini li huma magħrufa li jtawwlu l-intervall QTc (proaritmiji).

Dawn il-mediċini jinkludu:

- antiaritmiji ta' klassijiet IA u III,
- newrolettici, aġenti antidipressivi,
- ċerti antibijotiċi li jinkludu xi aġenti tal-klassijiet li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni, imidazole u aġenti antifungali ta' triazole,
- ċerti antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole),
- cisapride,
- flecainide,
- ċerti mediċini kontra l-malarja,
- methadone.

L-ġhoti flimkien ma' elbasvir/grazoprevir minhabba t-tnaqqis sinifikanti mistenni fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' elbasvir u grazoprevir (ara sezzjoni 4.5). Dan l-effett iseħħ minhabba induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp minn efavirenz u huwa mistenni li jirriżulta fit-telf tar-rispons viroloġiku ta' elbasvir/grazoprevir.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

L-ġhoti flimkien ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir, billi jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas. L-ġhoti flimkien ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

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

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

Jekk xi prodott mediċinali antiretrovirali f'kura kombinata jitwaqqaf minhabba suspett ta' intolleranza, għandha titqies bis-serjetà l-possibilità li jitwaqqfu flimkien il-prodotti mediċinali kollha

antiretrovirali. Il-prodotti mediċinali antiretrovirali għandhom jergħu jibdw jittieħdu fl-istess hin la darba s-sintomi tal-intolleranza jgħaddu. Mhux rakkomandat li ssir terapija mhux kontinwa b'mediċina waħda jew l-introduzzjoni mill-ġdid f'sekwenza ta' aġenti antiretrovirali minhabba r-riskju ikbar tas-selezzjoni ta' virus reżistenti.

Raxx

Ġie rrapportat raxx minn ħafif sa moderat fi studju kliniċi b'efavirenz, u s-soltu jgħaddi mat-tkomplija tat-terapija. Anti-istaminiċi u/jew kortikosteroidi xierqa jistgħu itejbu t-tollerabilità u jgħinu biex ir-raxx jgħaddi iktar malajr. Ġie rrapportat raxx qawwi marbut ma' nfafet, tqaxxir umdu tal-ġilda u ulċeri f'inqas minn 1 % mill-pazjenti kkurati b'efavirenz. L-inċidenza ta' eritema multiforme jew is-sindromu ta' Stevens-Johnson kien ta' bejn wieħed u ieħor 1 %. Efavirenz għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx qawwi assoċjat ma' nfafet, tqaxxir tal-ġilda, involviment tal-mukożi jew deni. Jekk titwaqqaf it-terapija b'efavirenz, għandha titqies il-possibbiltà li tiġi interrotta t-terapija b'aġenti antiretrovirali oħra biex ma jiżviluppax virus reżistenti (ara sezzjoni 4.8).

Esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li ma komplewx jieħdu sustanzi antiretrovirali oħra mill-klassi ta' NNRTI hija limitata (ara sezzjoni 4.8). Efavirenz mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni fil-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż. Sindrome ta' Stevens-Johnson) waqt li kienu qed jieħdu NNRTI ieħor.

Sintomi psikjatriċi

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

Sintomi fis-sistema nervuża

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

Newrotossicità b'bidu tardiv, inkluz atassija u enċefalopatija (indeboliment fis-sens ta' għarfien, konfużjoni, funzjoni psikomotorika ttardjata, psikożi, delirju), jistgħu jsehħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija b'efavirenz. Xi avvenimenti ta' newrotossicità b'bidu tardiv sehħew f'pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi ta' CYP2B6, li huma assoċjati ma' żieda fil-livelli ta' efavirenz minkejja dożaġġ standard ta' STOCRIN. Il-pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi ta' esperjenzi avversi newroloġiċi serji għandhom jiġu evalwati minnufih biex tiġi evalwata l-possibbiltà li dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu relatati mal-użu ta' efavirenz, u jekk huwiex iġġustifikat it-twaqqif ta' STOCRIN.

Aċċessjonijiet

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

interazzjoni bejn il-mediċini, il-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine fil-plażma tnaqqsu meta carbamazepine ingħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Trid tingħata attenzjoni fi kwalunkwe pazjent li jkollu storja ta' aċċessjonijiet.

Każijiet epatiċi

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

Titwil tal-QTc

Bl-użu ta' efavirenz, ġie osservat it-titwil tal-QTc (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Ikkunsidra alternattivi għal efavirenz meta dan jingħata flimkien ma' mediċina b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes jew meta jingħata lil pazjenti li għandhom riskju oghla ta' Torsade de Pointes.

Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja qawwija meta jibdew jieħdu terapija kombinata antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew residwi opportunistiċi u tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew sintomi li jhraxu. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tal-CART. Eżempji rilevanti huma retinite tas-sitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u jekk hemm bżonn, għandha tinbeda l-kura. 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.

Parametri tal-piż u metabolici

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

Ostjonekrozi

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

Popolazzjonijiet speċjali

Mard fil-fwied

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

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

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

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

Indeboliment renali

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

Pazjenti anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Efavirenz ma ġiex evalwat fi tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 13-il kg. Hemm evidenza li tindika li efavirenz seta' biddel il-karatteristiċi farmakokinetiċi fi tfal żgħar ħafna. Għal din ir-raġuni, efavirenz soluzzjoni orali m'għandhiex tingħata lil tfal ta' inqas minn 3 snin.

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

Benzyl alcohol (E1519)

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

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

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

L-esponiment għal efavirenz jista' jiżdied meta jingħata ma' prodotti mediċinali (per eżempju, ritonavir) jew ikel (per eżempju, meraq tal-grejpfrut), li jinibixxu l-attività ta' CYP3A4 jew CYP2B6.

Komposti jew preparazzjonijiet erbali (pereżempju estratti ta' *Ginkgo biloba* u *St. John's wort*) li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma. L-użu konkomitanti ta' *St. John's wort* huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' *Ginkgo biloba* mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

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

Medicini li Jtawlu l-QT

Efavirenz huwa kontraindikata mal-użu konkomitanti tal-medicini (dawn jistgħu jikkawżaw intervall tal-QTc imtawwal u Torsade de Pointes) bħal: antiarritmiċi ta' klassijiet IA u IIA, newrolettici u agenti antidipressanti, ċerti antibijotiċi li jinkludu xi agenti tal-klassijiet li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni, imidazole, u agenti antifungali ta' triazole, ċerti antistaminiċi mhux sedattivi (terfenadine, astemizole), cisapride, flecainide, ċerti medicini kontra l-malarja u methadone (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Kontraindikazzjonijiet tal-użu simultanju

Efavirenz m'għandux jingħata flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozone, bepridil, jew ergot alkaloids (nghiđu aħna, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine) billi l-inibizzjoni tal-metaboliżmu tagħhom tista' twassal għal avvenimenti serji u ta' riskju għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3).

Efavirenz m'għandux jingħata ma' elbasvir/grazoprevir minħabba t-tnaqqis sinifikanti mistenni fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' elbasvir u grazoprevir ikkawżat mill-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina u/jew proteini tat-trasport u li huma mistennija li jirriżultaw fit-telf tar-rispons virologiku ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

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

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

Praziquantel

L-użu konkomitanti ma' praziquantel mhuwiex rakkomandat minħabba tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' praziquantel, b'riskju ta' falliment tat-trattament minħabba żieda fil-metaboliżmu epatiku minn efavirenz. Fil-każ li l-kombinazzjoni tkun meħtieġa, tista' tiġi kkunsidrata doża miżjuda ta' praziquantel.

Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn efavirenz u l-inibituri protease, sustanzi antiretrovirali li mhumu inibituri protease u prodotti medicinali oħra li mhumu anti-retrovirali huma elenkati f'Tabella 2 hawn isfel

(żieda hija indikata bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, ebda bidla bħala “↔”, u darba kull 8 jew 12-il siegħa bħala “q8h” jew “q12h”). Jekk ikunu disponibbli, l-intervalli ta’ kunfidenza ta’ 90% jew 95% jintwerew fil-parentesi. L-istudji saru fuq individwi b’saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor.

Tabella 2: Interazzjonijiet fl-adulti bejn efavirenz u prodotti mediċinali ohra

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta’ kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma’ efavirenz
ANTI-INFETTIVI		
Antivirali tal-HIV		
Inibituri protease (PI)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg darba kuljum/100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum, kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/ (↓ 9 sa ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 sa ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 sa ↓ 51)	L-ghoti fl-istess hin ta’ efavirenz ma’ atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat. Jekk l-ghoti fl-istess hin ta’ atazanavir ma’ NNRTI ikun meħtieġ, żieda fid-doża kemm ta’ atazanavir kif ukoll ta’ ritonavir għal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f’kombinazzjoni ma’ efavirenz tista’ tiġi kkunsidrata b’monitoraġġ kliniku mill-qrib.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg darba kuljum/200 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum, kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 sa ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 sa ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 sa ↑ 49) (CYP3A4 induction). * Meta mqabbla ma’ atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filghaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis f’atazanavir C _{min} jista’ jkollu impatt negattiv fuq l-effikaċja ta’ atazanavir. ** abbażi ta’ tqabbil storiku	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg darbtejn kuljum*/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum) *doži inqas minn daww rakkomandati, sejbiet simili huma mistennija b’doži rakkomandati	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (induzzjoni ta’ CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inibizzjoni ta’ CYP3A4)	Efavirenz flimkien ma’ darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista’ jwassal għal C _{min} ta’ darunavir subottimali. Jekk efavirenz ser jintuża flimkien ma’ darunavir/ritonavir, għandu jintuża l-kors ta’ dożaġġ ta’ darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum. Din il-kombinazzjoni għandha tintuża b’kawtela. Ara wkoll ir-ringiela ta’ ritonavir taht.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg darbtejn kuljum/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	M’hemm bżonn ta’ ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma’ gietx studjata	M’hemm bżonn ta’ ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma’ gietx studjata	Mhux rakkomandat minhabba li l-espożizzjoni għaž-żewġ PIs hija mistennija li tkun ferm inqas.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-espożizzjonijiet għal indinavir ġew osservati meta indinavir 1.000 mg q8h ingħata flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Filwaqt li ma ġiex stabbilit is-sinifikat kliniku ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir, għandu jiġi kkunsidrat id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata meta wiehed jagħzel trattament li jkun fih kemm efavirenz kif ukoll indinavir. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz meta jingħata ma' indinavir jew indinavir/ritonavir.
Indinavir/Efavirenz (1,000 mg q8h/600 mg darba kuljum)		Ara wkoll ir-ringiela dwar indinavir/ritonavir.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg darbtejn kuljum/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 għal ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 għal ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 għal ↓ 59) ^b Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti Il-C _{min} ġeometrika medja għal indinavir (0.33 mg/l) meta ngħata ma' ritonavir u efavirenz kienet oghla mill-C _{min} storika medja (0.15 mg/l) meta indinavir ingħata wahdu f' doża ta' 800 mg q8h. F'pazjenti infettati bl-HIV-1 (n = 6), il-farmakokinetiċi ta' indinavir u efavirenz kienu ġeneralment komparabbli ma' din id-dejta dwar voluntiera mhux infettati.	
Pilloli rotob jew soluzzjoni orali ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz Pilloli ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz	Tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal lopinavir.	Ma' efavirenz, għandha tiġi kkunsidrata zieda ta' 33% fid-doża ta' lopinavir/ritonavir kapsula ratba jew soluzzjoni orali (4 kapsuli/~6.5 mL darbtejn kuljum minflok 3 kapsuli/5 mL darbtejn kuljum). Hija meħtieġa kawtela billi dan l-aġġustament fid-doża jista' ma jkunx suffiċjenti f'xi pazjenti. Id-doża ta' pilloli ta' lopinavir/ritonavir għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta mogħti flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 għal ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 33) It-taħlita ġeneralment kienet ittollerata sewwa.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Ritonavir/Efavirenz (500 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Ritonavir: AUC filghodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33) AUC filghaxija: ↔ C _{max} filghodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38) C _{max} filghaxija: ↔ C _{min} filghodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86) ^b C _{min} filghaxija ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46) ^b (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP) Meta efavirenz ingħata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, it-tahlita ma kinetx ittollerata sewwa (per eżempju, kien hemm sturdament, dardir, parasteżija u żieda fl-enzimi tal-fwied). M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-tollerabilità ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).	Meta efavirenz jintuża ma' ritonavir, wiehed għandu jikkunsidra l-possibilità ta' żieda fl-inċidenza ta' episodi avversi assoċjati ma' efavirenz, minhabba interazzjoni farmakodinamika possibbli.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn fuq. L-użu ta' efavirenz f'kombinazzjoni ma' saquinavir bħala l-uniku inibitur tal-protease mhux rakkomandat.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 sa ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 sa ↓ 62) Konċentrazzjonijiet ta' Efavirenz mhux imkejla, ebda effett ma huwa mistenni.	Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott mediċinali li fih maraviroc.
Inibitur ta' trasferiment ta' faxxa ta' integrase		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża waħda/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża għal raltegravir.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
NRTIs u NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji speċifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs ohra apparti minn lamivudine, zidovudine, u tenofovir disoproxil. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi n-NRTIs huma metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi tat-tneħħija.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
NNRTIs/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs ma rriżultax benefiku f'termini tal-effikaċja u s-sigurtà, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u NNRTI ieħor mhuwiex rakkomandat.
Antivirali tal-Epatite Ċ		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 darbiet kuljum/600 mg darba kuljum)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (induzzjoni ta' CYP3A – effett fuq boceprevir) *0-8 sigħat Ebda effett (↔) huwa ugwali għal tnaqqis fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤20% jew żieda fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤25%	Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi tal-plasma ta' boceprevir tnaqqsu meta mogħtija ma' efavirenz. Ir-riżultat kliniku ta' dan it-tnaqqis osservat tal-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi ta' boceprevir ma ġiex ivvalutat direttament.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Telaprevir (fir-rigward ta' 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 sa ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 sa ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 sa ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 sa ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 sa ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 sa ↓ 19)% (induzzjoni tas-CYP3A b'efavirenz)	Jekk efavirenz u telaprevir huma jingħataw flimkien, għandu jintuża telaprevir 1,125 mg kull 8 sigħat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg darba kuljum /600 mg darba kuljum)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 sa ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 sa ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 sa ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ebda effett (↔) huwa ugwali għal tnaqqis fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤20% jew żieda fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤25% (induzzjoni tal-enzima ta' CYP3A4)	L-ghoti konkomitanti ta' simeprevir ma' efavirenz irriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir minhabba induzzjoni ta' CYP3A minn efavirenz, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku ta' simeprevir. L-ghoti flimkien ta' simeprevir ma' efavirenz mhux rakkomandat.)
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	L-ghoti ta' STOCRIN flimkien ma' efavirenz/grazoprevir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) minhabba li jista' jwassal għat-telf tar-rispons viroloġiku għal efavirenz/grazoprevir. Dan it-telf iseħħ minhabba tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz u grazoprevir ikkawżat mill-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal efavirenz/grazoprevir għal informazzjoni addizzjonali).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} ↑ 38% Velpatasvir AUC ↓ 53% C _{max} ↓ 47% C _{min} ↓ 57% Expected: ↓Voxilaprevir	L-ghoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' sofosbuvir/velpatasvir intwera li jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A minn efavirenz, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' velpatasvir. Għalkemm ma ġiex studjat, huwa antiċipat tnaqqis simili fl-esponiment għal voxilaprevir. L-ghoti ta' STOCRIN flimkien ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal sofosbuvir/velpatasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal informazzjoni addizzjonali).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	L-ghoti konkomitanti ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir, billi jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas. L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat. Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni għal glecaprevir/pibrentasvir għal aktar informazzjoni.
Antibijotiċi		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg doża waħda/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg darba kuljum)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 għal ↑ 19) (induzzjoni ta' CYP3A4) Żviluppa raxx f'46% tal-voluntiera mhux infettati li rċevew efavirenz u clarithromycin.	Mhux magħruf is-sinifikat kliniku ta' dawn il-bidliet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma. Jistgħu jiġu kkunsidrati alternattivi għall-clarithromycin (eż., azithromycin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Antibijotiċi makrolidi oħrajn (e.ż., erythromycin)/Efavirenz	L-interazzjoni ma' ġietx studjata.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
Antimikobatterjiċi		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 għal ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1) (induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' efavirenz. Wieħed għandu jikkunsidra li jirdoppja d-doża ta' rifabutin fi trattamenti fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-ġimgħa f'kombinazzjoni ma' efavirenz. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma' ġiex evalwat adegwatament. It-tollerabilità u r-rispons viroloġiku tal-individwu għandhom jiġu kkunsidrati meta wieħed jagħmel l-aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Rifampicin/Efavirenz (600 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6)	Meta jittiehed ma' rifampicin f'pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, iż-żieda fid-doża ta' kuljum ta' efavirenz għal 800 mg tista' ttipprovdi esponiment simili għal doża ta' 600 mg, meta jittiehed mingħajr rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma għex evalwat adegwament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal rifampicin, inkluż 600 mg.
Antifungali		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg darba kuljum)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 għal ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4) Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 għal ↓ 60) Efavirenz: Ebda bidla farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Billi ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni ta' doża għal itraconazole, għandu jiġi kkunsidrat trattament antifungali alternattiv.
Posaconazole/Efavirenz --/400 mg darba kuljum	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induzzjoni ta' UDP-G)	Użu fl-istess hin ta' posaconazole u efavirenz għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jisboqx ir-riskju.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Voriconazole/Efavirenz (200 mg darbtejn kuljum/400 mg darba kuljum) Voriconazole/Efavirenz (400 mg darbtejn kuljum/300 mg darba kuljum)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 għal ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 għal ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 għal ↑ 29) ** C _{max} : ↔ ** *meta mqabbel ma' 200 mg darbtejn kuljum wahdu ** meta mqabbel ma' 600 mg darba kuljum wahdu (inibizzjoni kompetittiva tal-metaboliżmu kompetittiv)	Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' voriconazole, id-doża ta' manteniment ta' voriconazole għandha tiżdied għal 400 mg darbtejn kuljum u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas b'50%, jiġifieri għal 300 mg darba kuljum. Meta jitwaqqaf it-trattament b'voriconazole, għandha terġa' tiddaħħal id-doża inizjali ta' efavirenz. L-ghoti flimkien ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat.
Fluconazole/Efavirenz (200 mg darba kuljum/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Ketoconazole u antifungali imidazole ohra	L-interazzjoni ma gietx studjata	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
SUSTANZI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/lumefantrine/ Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 doži ta' 4 pilloli kull wahda fuq 3 ijiem/600 mg darba kuljum)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Minhabba li konċentrazzjonijiet imnaqqa ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effiċjenza ta' sustanzi kontra l-malarja, huwa rrakkomandat li tingħata kawtela meta efavirenz u pilloli ta' artemether/lumefantrine jingħataw flimkien
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (doża wahda ta' 250/100 mg/600 mg darba kuljum)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 sa ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 sa ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 sa ↓ 65) C _{max} : ↔	L-ghoti ta' atovaquone/proguanil flimkien ma' efavirenz għandu jiġi evitat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
<i>SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDU</i>		
Aluminium hydroxide-magnesium hydroxide-simethicone antacid/Efavirenz (30 mL doża waħda/400 mg doża waħda) Famotidine/Efavirenz (40 ng doża waħda/400 mg doża waħda)	La l-antaċidi tal-aluminju/idrossidu tal-manjesju u lanqas il-famotidine ma biddlu l-assorbiment ta' efavirenz.	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' prodotti mediċinali li jbiddu l-pH gastriku mhuwix mistenni li jaffettwa l-assorbiment ta' efavirenz.
<i>SUSTANZI KONTRA L-ANSJETA</i>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 għal ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 għal ↑ 32) Dawn il-bidliet mhumix meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
<i>ANTIKOAGULANTI</i>		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Hemm potenzjal li permezz ta' efavirenz il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol jiżiedu jew jonqsu.	Jista' jkun mehtieg aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.
<i>ANTIKONVULSIVI</i>		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 sa ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6) L-AUC stabbli, il-C _{max} u l-C _{min} tal-metabolit epossidu attiv ta' carbamazepine baqa' mhux mibdul. L-ghoti flimkien ta' doži akbar ta' efavirenz jew carbamazepine ma ġiex studjat.	Ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar doża. Għandu jiġi kkunsidrat antikonvulsiv alternattiv. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku.
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450	L-interazzjoni ma gietx studjata. Hemm potenzjal għal tnaqqis jew żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450 meta jingħataw fl-istess hin ma' efavirenz.	Meta efavirenz jingħataw fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun substrat ta' isoenzimi CYP450, għandu jsir monitoraġġ perijodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Aċidu valprojku/Efavirenz (250 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' efavirenz. Dejta limitata tissuġġerixxi li ma hemm ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi tal-aċidu valprojku.	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal efavirenz. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-kontroll ta' puplesija.
Vigabatin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Mhumix mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi vigabatin u gabapentin jitnehhew esklussivament mhux mibdula fl-awrina u mhumix probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi ta' eliminazzjoni bħal efavirenz.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
ANTIDIPRESSANTI		
Inibituri Selettivi tat-Tehid mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C _{min} : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Iż-żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Paroxetine/Efavirenz (20 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Billi fluoxetine għandu profil metaboliku simili għal paroxetine, jiġifieri, effett inibitorju qawwi fuq CYP2D6, huwa mistenni nuqqas simili ta' interazzjoni għal fluoxetine.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Inibitur tat-tehid mill-ġdid ta' norepinephrine u ta' dopamine		
Bupropion/Efavirenz [doża waħda ta' 150 mg (li terhi l-mediċina bil-mod)/600 mg darba kuljum]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 sa ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 sa ↑ 80) (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-doża ta' bupropion għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
ANTISTAMINI		
Cetirizine/Efavirenz (10 mg doża wahda/600 mg darba kuljum)	Cetirizine: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 għal ↓ 30) Dawn il-bidliet mhumix meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali tal-kalċju li jkun substrat tal-enzima CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju fil-plażma.	L-aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI		
Inibituri HMG Co-A Reductase		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51) Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 għal ↓ 26)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-atorvastatin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 għal ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 għal ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79) Aċidu ta' simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58) Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 78) (induzzjoni ta' CYP3A4) L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwax il-valuri AUC jew C _{max} ta' efavirenz.	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Hafna minn Rosuvastatin huwa eliminat mhux mibdul permezz tal-eskreta, għalhekk mhijiex mistennija interazzjoni ma' efavirenz.	Ma hemmx bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża la għal prodott mediċinali wieħed u lanqas għall-ieħor.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Orali: Ethinylloestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Ethinylloestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 għal ↓ 25) Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 għal ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 għal ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 għal ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 għal ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni tal-metaboliżmu) Efavirenz: ebda interazzjoni klinika sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-effetti mhuwiex magħruf.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Injezzjoni: Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċina ta' 3 xhur, ma nstabet ebda differenza sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi tal-MPA bejn sugġetti li kienu qegħdin jirċievu terapija antiretrovirali li fiha efavirenz u sugġetti li ma kienu qegħdin jirċievu ebda terapija. Instabu riżultati simili minn investigaturi oħrajn, għalkemm il-livelli tal-plażma tal-MPA kienu aktar varjabbli fit-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-livelli ta' progesteron fil-plażma għal sugġetti li kienu qegħdin jirċievu efavirenz u DMPA baqgħu baxxi konsistenti mat-trażżin tal-ovulazzjoni.	Minhabba l-informazzjoni limitata disponibbli, għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	Tista' tkun mistennija espożizzjoni mnaqqsa ta' etonogestrel (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' falliment fil-kontraċezzjoni b'etonogestrel f'pazjenti esposti għal efavirenz.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
IMMUNOSUPPRESSANTI		

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Immunosuppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Tista' tkun mistennija interazzjoni mhux studjata. Espożizzjoni mnaqqs ta-immunosuppressant (CYP3A4 induction). Dawn l-immunosuppressanti mhumieq mistennija li jkollhom effett fuq l-espożizzjoni ta' efavirenz.	Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustamenti fid-doża tal-immunosuppressant. Huwa meħtieġ monitoraġġ mill-qrib tal-konċentrazzjonijiet tal-immunosuppressant għal mill-inqas għim�agħtejn (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta jkun hemm bidu jew waqfien ta' trattament b'efavirenz.
OPOIDI		
Methadone/Efavirenz (manteniment stabbli, 35-100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 għal ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (induzzjoni ta' CYP3A4) Fi studju fuq utenti infettati bl-HIV li kienu jiehdu d-droga mill-vina, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u l-methadone rriżulta f'livelli aktar baxxi ta' methadone fil-plażma u sinjali ta' opiate withdrawal. Id-doża tal-methadone għet miżjuda b' medja ta' 20% biex jittaffew is-sintomi tal-irtirar.	L-ghoti konkomitanti ma' efavirenz għandu jiġi evitat minhabba r-riskju għal titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.3).
Buprenorphine/naloxone/Efavirenz	Buprenorphine: AUC: ↓ 50% Norbuprenorphine: AUC: ↓ 71% Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Minkejja t-tnaqqis fl-espożizzjoni ta' buprenorphine, ebda pazjent ma wera sintomi talli ma hax buprenorphine. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta mogħti flimkien ma' sustanza oħra.

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

^b intervalli ta' kunfidenza ta' 95%.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Għandha dejjem tintuża kontraċezzjoni tat-tip barriera flimkien ma' metodi oħrajn ta' kontraċezzjoni (ngħidu aħna, kontraċettivi orali jew ormonali oħrajn, ara sezzjoni 4.5). Minhabba l-half-life twila ta'

efavirenz, huwa rakkomandat l-użu ta' miżuri adegwati ta' kontraċezzjoni għal 12-il ġimgħa wara t-twaqqif ta' efavirenz.

Tqala

Efavirenz m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-pazjenta ma tkunx teħtieġ din il-kura. Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jsir ilhom test tat-tqala qabel jibdedw efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

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

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

Malformazzjonijiet deheru f'feti ta' xadini ikkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

Treddiġh

Efavirenz intwera li jiġi eliminat mal-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz fi trabi tat-twelid/tfal żgħar. Studji fil-firien urew li efavirenz johroġ fil-halib u jilhaq konċentrazzjonijiet hafna oghla minn dawk fil-plażma tal-omm. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija. It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt kura b'efavirenz. Huwa rakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddgħux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Efavirenz ġie studjat f'iktar minn 9,000 pazjent. Fi grupp ta' 1,008 minn dawn li ngħataw 600 mg ta' efavirenz kuljum flimkien ma' PIs u/jew NRTIs fi studji kliniċi kkontrollati, l-iktar reazzjonijiet

avversi ta' severità moderata jew aghar f' minimu ta' 5 % li kienu rapportati kienu raxx (11.6 %), sturdament (8.5 %), dardir (8.0 %), ugiġh ta' ras (5.7 %) u gheja (5.5 %). Ir-reazzjonijiet avversi marbuta ma' efavirenz li kienu l-iktar prominenti kienu raxx u sintomi tas-sistema nervuża (ara sezzjoni 4.4). Sintomi fis-sistema nervuża s-soltu jibdwu ftit wara li tibda l-kura u ġeneralment jgħaddu wara l-ewwel ġimagħtejn sa erba' ġimghat. Reazzjonijiet qawwija fil-ġilda bħas-sindrome ta' Stevens-Johnson u eritema multiforme; reazzjonijiet avversi psikjatriċi li jinkludu dipressjoni qawwija, mewt minhabba suwiċidju, u mgħiba li qisha psikotika; u aċċessjonijiet kienu rapportati f' pazjenti kkurati b' efavirenz.

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	ipertrigliceridemija*
mhux komuni	iperkolesterolimja*
Disturbi psikjatriċi	
komuni	ħolm anormali, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqad*
mhux komuni	bidla kontinwa fil-burdata, aggressjoni, stat konfużjonali, burdata ewforika, allucinazzjoni, manija, paranoja, <i>psikozi</i> ^{†‡} , attentat ta' suwiċidju, ideat dwar suwiċidju, katatonja*
rari	<i>delużjoni</i> ^{†‡} , <i>newrozi</i> ^{†‡} , <i>suwiċidju li jirnexxi</i> ^{†‡*}
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni	<i>disturbi fil-koordinazzjoni taċ-ċervellet u fil-bilanċ</i> [‡] , disturbi fl-attenzjoni (3.6 %), sturdament (8.5 %), ugiġh ta' ras (5.7 %), nġhas (2.0 %)*
mhux komuni	aġitazzjoni, amneżija, ataksja, ko-ordinament anormali, konvulżjonijiet, ħsieb anormali, <i>tregħid</i> [‡]
mhux magħruf	<i>enċefalopatija</i>

Disturbi fl-ġhajnejn	
mhux komuni	viżta mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
mhux komuni	<i>tinnitus</i> [‡] , vertigo
Disturbi vaskulari	
mhux komuni	<i>fwawar</i> [‡]
Disturbi gastro-intestinali	
komuni	uġiġ fiż-żaqq, dijarea, dardir, rimettar
mhux komuni	pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fil-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST)*, żieda fil-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT)*, żieda fil-livelli ta' gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mhux komuni	epatite akuta
rari	<i>insuffiċjenza tal-fwied</i> ^{‡‡*}
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni ħafna	raxx (11.6 %)*
komuni	ħakk
mhux komuni	eritema multiforme, sindromu ta' Stevens-Johnson*
rari	<i>dermatite fotoallergika</i> [‡]
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	ginekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	għeja

^{*},[‡],^{‡‡} Ara sezzjoni *Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi* għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

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

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

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

Raxx

Fi studji kliniċi, 26 % tal-pazjenti kkurati b'600 mg ta' efavirenz kellhom raxx fil-ġilda meta mqabbla ma' 17 % ta' pazjenti kkurati fil-gruppi ta' kontroll. Ir-raxx fil-ġilda tqies li kien marbut mal-kura fi 18 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz. Inqas minn 1 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz kellhom raxx qawwi, u 1.7 % ma komplewx il-kura minhabba r-raxx. L-inċidenza ta' eritema multiforme jew is-sindrome ta' Stevens-Johnson kienet madwar 0.1 %.

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

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

Sintomi psikjatriċi

Ġew irrapportati reazzjonijiet psikjatriċi avversi serji f'pazjenti kkurati b'efavirenz. Fi provi kkontrollati l-frekwenza ta' każijiet speċifiċi psikjatriċi serji kienet:

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

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

Sintomi tas-sistema nervuża

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

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

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

Atassija u enċefalopatija assoċjati ma' livelli għoljin ta' efavirenz, li jsejtnu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija b'efavirenz ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Insuffiċjenza tal-fwied

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

Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

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

Ostjonekrozi

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

Anormalitajiet f'testijiet tal-laboratorju

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

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

Parametri metabolici

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-effetti mhux mixtieqa fit-tfal kienu ġeneralment simili għal dawk tal-pazjenti adulti. Ir-raxx kien iktar irrappurtat fit-tfal (fi studju kliniku li kien jinkludi 75 tifel u tifla li ngħataw efavirenz waqt perjodu ta' 48 ġimgħa, ir-raxx kien irrappurtat f'46 %) u kien ta' grad oghla iktar ta' spiss milli fl-adulti (raxx sever kien irrappurtat f'5.3 % mit-tfal). Fit-tfal tista' titqies il-prevenzjoni permezz ta' anti-istaminiċi xierqa qabel ma tibda t-terapija b'efavirenz. Għalkemm huwa diffiċli għat-tfal żgħar biex jirrapportaw is-sintomi tas-sistema nervuża, jidher li huma inqas frekwenti fit-tfal u ġeneralment ħfief. Fi studju ta' 57 tifel u tifla, 3.5 % tal-pazjenti kellhom sintomi tas-sistema nervuża ta' intensità moderata, l-iktar sturdament. L-ebda tifel jew tifla ma kellhom sintomi severi jew kellhom iwaqqfu t-terapija minhabba s-sintomi tas-sistema nervuża. Dijarreja seħħet f'sitta minn dsatax-il tifel u tifla

(32 %), mill-età ta' 3-8 snin, li hađu soluzzjoni orali ta' efavirenz ikkombinat ma' nelfinavir (20 -30 mg/kg mogħti tliet darbiet kuljum) u NRTI wieħed jew aktar.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Xi pazjenti li bi żball hađu 600 mg darbtejn kuljum irrapportaw żieda fis-sintomi tas-sistema nervuża. Pazjent wieħed kellu kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli.

Il-kura ta' doża eċċessiva ta' efavirenz għandha tikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' support, inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-qagħda klinika tal-pazjent. L-ġhoti ta' faħam tal-kannol attivati jista' jintuża biex jgħin fit-tneħħija ta' efavirenz mhux assorbit. M'hemm x antidotu speċifiku għad-doża eċċessiva b'efavirenz. Billi efavirenz huwa marbut haħna mal-proteina, id-dijalisi mhux mistennija li tneħħi kwantitajiet sinifikanti minnu mid-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku. Inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase. Kodiċi ATC: J05A G03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Elettrofizjoloġija Kardijaka

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall tal-QTc kien evalwat fi studju QT crossover ta' kura bi 3, ta' 3 perjodi ta' sekwenza waħdanija fissa, pożittiv u kkontrollat bi placebo, bit-tikketta mikxufa fi 58 individwu b'saħħtu arrikkit għal poliformiżmi CYP2B6. Is-Cmax medja ta' efavirenz f'individwi b'ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ġhoti ta' doża ta' kuljum ta' 600 mg għal 14-il ġurnata kienet 2.25 drabi oghla mis-Cmax medja f'individwi b'ġenotip CYP2B6 *1/*1. Ġiet osservata relazzjoni pożittiva bejn il-konċentrazzjoni ta' efavirenz u t-titwil tal-QTc. Skont ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni u l-QTc, il-medja tat-titwil tal-QTc u tal-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90% tiegħu huma

8.7 ms u 11.3 ms f'individwi b'genotip CYP2B6*6/*6 wara l-ghoti ta' doża ta' kuljum ta' 600 mg għal 14-il jum (ara s-sezzjoni 4.5).

Attività antivirali

Il-koncentrazzjoni hielsa ta' efavirenz li kien hemm b'żonn għall-inibizzjoni ta' bejn id-90 u l-95 % ta' iżolati wild type jew iżolati tal-laboratorju rezistenti għal zidovudine u iżolati kliniċi *in vitro* kienet minn 0.46 sa 6.8 nM f'razez ta' ċelluli limfoblastojdi, ċelluli periferali mononukleari tad-demmm (PBMCs) u kulturi makrofagi monocistieċi.

Reżistenza

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

K103N kienet l-iktar sostituzzjoni RT osservata fl-iżolati virali minn pazjenti li rkadew b'mod sinifikanti fin-numru ta' virus waqt studji kliniċi b'efavirenz flimkien ta' indinavir jew zidovudine + lamivudine. Din il-mutazzjoni kienet osservata f'90 % mill-pazjenti li kienu qed jingħataw efavirenz b'falliment viroloġiku. Kienu osservati wkoll sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 jew 225, imma fil-frekwenzi iktar baxxi u hafna drabi biss flimkien ma' K103N. Il-mudell ta' sostituzzjonijiet ta' amino acid fl-RT li kienu assoċjati mar-reżistenza għal efavirenz kien indipendenti minn prodotti mediċinali antivirali oħra li jintużaw flimkien ma' efavirenz.

Reżistenza msallba

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

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

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

Effikaċja klinika

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

Żewġ studji kkontrollati (006 u ACTG 364) li damu bejn wiehied u iehor sena b'efavirenz flimkien ma' NRTIs u/jew PIs, urew li n-numru tal-virus naqas taħt il-livell tal-kwantifikazzjoni tal-assay u

CD4 limfociti f'pazjenti infettati bl-HIV li ma kinux hađu terapija antiretrovirali u li kienu hađu NRTI. Studju 020 wera l-istess tip ta' attività f'pazjenti li kienu hađu NRTI fuq medda ta' 24 ġimgħa. F'dawn l-istudji d-doża ta' efavirenz kienet ta' 600 mg darba kuljum; id-doża ta' indinavir kienet ta' 1,000 mg kull 8 sigħat meta użat ma' efavirenz u 800 mg kull 8 sigħat meta użat mingħajr efavirenz. Id-doża ta' nelfinavir kienet ta' 750 mg tliet darbiet kuljum. F'kull wieħed minn dawn l-istudji ntużaw id-doži normali ta' NRTIs mogħtija kull 12-il siegħa.

Studju 006, prova li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali bil-medicina meħuda magħrufa, qabbel efavirenz + zidovudine + lamivudine jew efavirenz + indinavir ma' indinavir + zidovudine + lamivudine f'1,266 pazjent li ma setgħux kienu hađu efavirenz, lamivudine, NNRTI, jew PI meta dahlul fl-istudju. Il-medja tal-linja bażi CD4 tal-ghadd tač-čelluli kienet ta' 341 čelloli/mm³ u l-medja tal-linja bażi tal-livell HIV-RNA kienet ta' 60,250 kopji/mL. Ir-riżultati tal-effikačja għal studju 006 għal sottogrupp ta' 614-il pazjent li kienu fl-istudju mill-inqas għal 48 ġimgħa jinstabu f'Tabella 3. Fl-analiżi tar-rati tar-rispons (l-analiżi li fiha n-nuqqas ta' tkompliġa titqies bħala falliment [NC = F]), pazjenti li temmew l-istudju kmieni kienet x'kienet ir-raġuni, jew li kellhom kejl ta' HIV-RNA nieqes li qablu jew warajh sar kejl li kien oghla mil-livell ta' kwantifikazzjoni tal-assay kienu kkonsidrati li kellhom HIV-RNA 'il fuq minn 50 jew 'il fuq minn 400 kopja/mL fil-punti ta' żmien neqsin.

Tabella 3: Riżultati tal-effikačja għall-istudju 006

		Rati tar-rispons (NC = F ^a) Plazma HIV-RNA		Bidla medja mil-linja bażi tal-ghadd tač-čelluli CD4 čelluli /mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopja/mL (95 % C.I. ^b)	< 50 kopja/mL (95 % C.I. ^b)	
Tul tal-Kura ^d	N	48 ġimgħa	48 ġimgħa	48 ġimgħa
EFV +	202	67 %	62 %	187
ZDV + 3TC		(60 %, 73 %)	(55 %, 69 %)	(11.8)
EFV + IDV	206	54 %	48 %	177
		(47 %, 61 %)	(41 %, 55 %)	(11.3)
IDV +	206	45 %	40 %	153
ZDV + 3TC		(38 %, 52 %)	(34 %, 47 %)	(12.3)

^a NC = F, mhux komplut = falliment.

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

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

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

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

Studji dwar l-effikačja għall-istudji ACTG 364 u 020 jinstabu f'Tabella 4. Studju ACTG 364 kellu 196 pazjent li kienu ġew ikkurati b'NRTIs imma mhux b'PIs jew NNRTIs. Studju 020 kellu 327 pazjent li kienu ġew ikkurati b'NRTIs imma mhux b'PIs jew NNRTIs. It-tobba setgħu ibiddlu l-kura NRTI tal-pazjenti tagħhom wara li dahlul fl-istudju. Ir-rati ta' rispons kienu l-ogħla f'pazjenti li biddlu l-NRTIs.

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020

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

^a NC = F, mhux komplut = falliment.

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

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

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

---, ma sarx

Popolazzjoni pedjatrika: ACTG 382 huwa studju bla miżuri ta' kontroll li għadu għaddej fuq 57 tifel u tifla pazjent (3 – 16-il sena) li kienu hađu NRTI li jidentifika l-karatteristiċi farmakokinetiċi, l-attività antivirali u s-sigurtà ta' efavirenz meta tintuża flimkien ma' nelfinavir (20 – 30 mg/kg tliet darbiet kuljum) u NRTI wiehed jew iktar. Id-doża tal-bidu ta' efavirenz kienet ekwivalenti għal doża ta' 600 mg (irrangat mid-daqs ikkalkulat tal-ġisem ibbażat fuq il-piż). Ir-rata ta' rispons, ibbażat fuq l-analiżi NC = F tal-perċentwal ta' pazjenti bi plażma HIV-RNA < 400 kopji/mL fit-48 ġimgħa kienet 60 % (95 %, C.I. 47, 72), u 53 % (C.I. 40, 66). L-għadd tal-medja ta' ċelluli CD4 kibret bi 63 ± 34.5 ċelluli /mm³ mil-linja bażi. It-tul tar-rispons kien simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

L-effett tal-ikel

L-AUC u s-C_{max} ta' doża waħda ta' 240 mg ta' efavirenz soluzzjoni orali f'voluntiera mhux infettati żdiedet bi 30 % u 43 % rispettivament, meta mogħti ma' ikla b'livell għoli ta' xaham, meta mqabbel ma' kondizzjonijiet ta' sawm.

Distribuzzjoni

Efavirenz jintrabat hafna (bejn wiehed u ieħor 99.5 – 99.75 %) mal-proteini tal-plażma umana, speċjalment albumina. F'pazjenti infettati bl-HIV-1 (N = 9) li rċewew efavirenz 200 sa 600 mg darba kuljum għall-inqas għal xahar, il-konċentrazzjonijiet tal-fluwidu ċerebrospinali kienu jvarjaw minn 0.26 sa 1.19 % (medja 0.69 %) tal-konċentrazzjoni korrispondenti tal-plażma. Dan il-proporzjon huwa bejn wiehed u ieħor 3 darbiet oghla mill-frazzjoni mhux marbuta mal-proteina (hielsa) ta' efavirenz fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Efavirenz intwera li jinduċi CYP3A4 u CYP2B6, bir-riżultat li induċa l-metaboliżmu tiegħu stess u dan jista' jkun rilevanti b'mod kliniku f'xi pazjenti. F'voluntiera mhux infettati, doži multipli ta' 200 – 400 mg kuljum għal 10 ijiem irriżulta f'akkumulu li kien iktar baxx minn dak imbassar (22 - 42 % iktar baxx) u half-life terminali iqsar meta mqabbel ma' l-għoti ta' doża waħda (ara taħt). Efavirenz intwera wkoll li jinduċi UGT1A1. Esponimenti għal raltegravir (sustrat ta' UGT1A1) jitnaqqsu fil-preżenza ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5, tabella 2).

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

Eliminazzjoni

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

Indeboliment tal-fwied

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

Sess, razza, anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Fi 17-il pazjent tifel u tifla li kienu qed jirċievu soluzzjoni orali li kienet qed tiġi studjata u li tixbah il-formulazzjoni kummerċjali, aġġustata skont id-daqs tal-ġisem biex tkun ekwivalenti għal doża adulta ta' kapsula ta' 600 mg, C_{max} fl-istat fiss kien ta' 11.8 μM , C_{min} fl-istat fiss kien ta' 5.2 μM , u l-AUC kienet ta' 188 $\mu\text{M}\cdot\text{siegħa}$. Fi grupp ta' sitta minn dawn it-tfal li kellhom bejn it-3 u l-5 snin u li kienu qed jieħdu l-iskeda ta' mediċini kif suppost, il-medja tal-AUC kienet ta' 147 $\mu\text{M}\cdot\text{siegħa}$, li kienet 23 % inqas milli mistenni. Għalhekk, ir-rakkomandazzjoni tad-doża pprovduta f'Tabella 1 tinkorpora doża oġġla ta' soluzzjoni orali ta' efavirenz għal dawn it-tfal li huma iżgħar.

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Medium chain triglycerides

Benzoic acid (E210)

Togħma ta' frawli/menta [li fih benzyl alcohol (E1519) u propylene glycol (E1520)]

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara li jinfetaħ l-ewwel darba: xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna.

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

Fliexken tal-HDPE b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Il-fliexken fihom 180 mL ta' soluzzjoni orali. Fil-kartuna hemm inkluża wkoll siringa orali b'adapter ma' għonq il-fliexkun li tinbuttah 'il ġewwa.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Mejju 1999
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' April 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita
STOCRIN 50 mg pilloli miksija b'rita
STOCRIN 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg ta' efavirenz

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 249.6 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

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

STOCRIN 50 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 50 mg ta' efavirenz.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 20.8 mg ta' lactose (bħala monohydrate)

STOCRIN 200 mg pilloli miksija b'rita

Kull pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' efavirenz.

Eċċipjent(i) b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 83.2 mg ta' lactose (bħala monohydrate).

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita

Safra skura, forma ta' kapsula, imnaqqxa b'"225" fuq naħa waħda.

STOCRIN 50 mg pilloli miksija b'rita

Safra, tonda, imnaqqxa b'"113" fuq naħa waħda.

STOCRIN 200 mg pilloli miksija b'rita

Safra, tonda, imnaqqxa b'"223" fuq naħa waħda.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

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

Adulti

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

Aġġustament fid-doża

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

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

Tfal u adolexxenti (minn 3 sa 17-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' efavirenz flimkien ma' PI u/jew NRTIs għal pazjenti bejn it-3 u s-17-il sena hija deskritta fit-Tabella 1. Il-kapsuli ibsin ta' efavirenz għandhom jingħataw biss lil tfal li żgur li huma kapaci jibbilgħu il-kapsuli ibsin.

Tabella 1: Doża għat-tfal li għandha tingħata darba kuljum*

Piż tal-ġisem kg	Efavirenz Doża (mg)
13 sa < 15	200
15 sa < 20	250
20 sa < 25	300
25 sa < 32.5	350
32.5 sa < 40	400
≥ 40	600

* Efavirenz 50 mg, 200 mg u 600 mg pilloli miksijin b'rita huma disponibbli.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliwi

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

Indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' efavirenz fi tfal li għandhom inqas minn 3 snin jew li jiżnu inqas minn 13-il kg ma għewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2, imma l-ebda rakkomandazzjoni dwar il-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa rakkomandat li STOCRIN jittiehed fuq stonku vojta. Il-konċentrazzjonijiet oġġli ta' efavirenz li għew osservati wara l-ghoti ta' STOCRIN mal-ikel jistgħu jwasslu għal żieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

L-ghoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozone, bepridil, jew ergot alkaloids (nghidu aħna, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine) billi l-kompetizzjoni għal CYP3A4 minn efavirenz tista' twassal biex timpedixxi l-metaboliżmu u tohloq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddida għall-ħajja. [nghidu aħna, aritmiji kardijaċi, sedazzjoni fit-tul jew dipressjoni respiratorja] (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet ta' ħxejjex li fihom St. John's wort (*Hypericum perforatum*) minħabba li jkorr ir-riskju ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa fil-plażma u ta' effetti kliniċi mnaqqsa ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti bi:

- storja fil-familja ta' mewt f'daqqa jew ta' titwil kongenitali tal-intervall QTc fuq l-elettrokardjogrammi, jew bi kwalunkwe kondizzjoni klinika oħra magħrufa li ttawwal l-intervall QTc.
- storja ta' aritmiji kardijaċi sintomatiċi jew bi bradikardija klinikament rilevanti jew b'insuffiċjenza kardijaka kongestiva akkumpanjata minn frazzjoni mnaqqsa tal-ħruġ tal-ventriklu tax-xellug.
- disturbi severi tal-bilanċ tal-elettroliti eż., ipokalemija jew ipomanjeżemija.

Il-pazjenti li jkunu qed jieħdu mediċini li huma magħrufa li jtawwlu l-intervall QTc (proaritmiji).

Dawn il-mediċini jinkludu:

- antiaritmiji ta' klassijiet IA u III,
- newrolettici, agenti antidipressivi,
- ċerti antibijotiċi li jinkludu xi agenti tal-klassijiet li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni, imidazole u agenti antifungali ta' triazole,
- ċerti antistamini mhux sedattivi (terfenadine, astemizole),
- cisapride,
- flecainide,
- ċerti mediċini kontra l-malarja,
- methadone.

L-ghoti flimkien ma' elbasvir/grazoprevir minħabba t-tnaqqis sinifikanti mistenni fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' elbasvir u grazoprevir (ara sezzjoni 4.5). Dan l-effett iseħħ minħabba

induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp minn efavirenz u huwa mistenni li jirriżulta fit-telf tar-rispons viroloġiku ta' elbasvir/grazoprevir.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Efavirenz m'għandux jintuża waħdu biex jikkura l-HIV, lanqas m'għandu jżied waħdu f'kura li ma tkunx qed tirnexxi. Meta efavirenz jiġi amministrat waħdu malajr joħroġ virus rezistenti għalih. L-għażla ta' agent(i) antiretrovirali li jintużaw flimkien ma' efavirenz għandha tqis il-potenzjal ta' rezistenza msallba virali (ara sezzjoni 5.1).

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

L-għoti flimkien ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir, billi jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas. L-għoti flimkien ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

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

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

Jekk xi prodott mediċinali antiretrovirali f'kura kombinata jitwaqqaf minhabba suspett ta' intolleranza, għandha titqies bis-serjetà l-possibiltà li jitwaqqfu flimkien il-prodotti mediċinali kollha antiretrovirali. Il-prodotti mediċinali antiretrovirali għandhom jerġgħu jibdwu jittieħdu fl-istess hin ladarba s-sintomi tal-intolleranza jgħaddu. Mhux rakkomandat li ssir terapija mhux kontinwa b'mediċina waħda jew l-introduzzjoni mill-ġdid f'sekwenza ta' agenti antiretrovirali minhabba r-riskju ikbar tas-selezzjoni ta' virus rezistenti.

Raxx

Ġie rrapportat raxx minn ħafif sa moderat fi studju kliniċi b'efavirenz, u s-soltu jgħaddi mat-tkomplija tat-terapija. Anti-istaminiċi u/jew kortikosteroidi xierqa jistgħu itejbu t-tollerabilità u jgħinu biex ir-raxx jgħaddi iktar malajr. Ġie rrapportat raxx qawwi marbut ma' nfafet, tqaxxir umdu tal-ġilda u ulċeri f'inqas minn 1 % mill-pazjenti kkurati b'efavirenz. L-inċidenza ta' eritema multiforme jew is-sindromu ta' Stevens-Johnson kien ta' bejn wiehded u ieħor 1 %. Efavirenz għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx qawwi assoċjat ma' nfafet, tqaxxir tal-ġilda, involviment tal-mukożi jew deni. Jekk titwaqqaf it-terapija b'efavirenz, għandha titqies il-possibbiltà li tiġi interrotta t-terapija b'agenti antiretrovirali oħra biex ma jiżviluppax virus rezistenti (ara sezzjoni 4.8).

Esperjenza b'efavirenz f'pazjenti li ma komplewx jieħdu sustanzi antiretrovirali oħra mill-klassi ta' NNRTI hija limitata (ara sezzjoni 4.8). Efavirenz mhuwiex irrakkomandat għal pazjenti li kellhom reazzjoni fil-ġilda li kienet ta' periklu għall-ħajja (eż. Sindrome ta' Stevens-Johnson) waqt li kienu qed jieħdu NNRTI ieħor.

Sintomi psikjatriċi

F'pazjenti kkurati b'efavirenz ġew irrapportati reazzjonijiet avversi psikjatriċi. Pazjenti li għandhom storja medika minn qabel ta' mard psikjatriku jidhru li għandhom riskju ikbar ta' reazzjonijiet psikjatriċi avversi serji. B'mod partikulari, dipressjoni qawwija iktar komuni fost dawk li għandhom storja medika ta' dipressjoni. Kien hemm ukoll rapporti wara li prodott beda jinbiegħ ta' dipressjoni qawwija, mewt b'suwiċidju, delużjonijiet, imġiba li tixbah dik psikotika u katatonja. Il-pazjenti għandhom jiġu mgħarrfa li jekk ikollhom sintomi bħal dipressjoni qawwija, psikożi jew ħsibijiet dwar is-suwiċidju, għandhom jikkuntattjaw mal-ewwel lit-tabib tagħhom biex titqies il-possibbiltà li dawn

is-sintomi huma marbuta ma' l-użu ta' efavirenz, u jekk iva, biex jiġi determinat jekk ir-riskji li titkompla t-terapija jegħlbux il-benefiċċji (ara sezzjoni 4.8).

Sintomi fis-sistema nervuża

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

Newrotossicità b'bidu tardiv, inkluz atassija u enċefalopatija (indeboliment fis-sens ta' għarfien, konfużjoni, funzjoni psikomotorika ttardjata, psikożi, delirju), jistgħu jseħħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija b'efavirenz. Xi avvenimenti ta' newrotossicità b'bidu tardiv seħħew f'pazjenti b'polimorfizmi ġenetiċi ta' CYP2B6, li huma assoċjati ma' zieda fil-livelli ta' efavirenz minkejja dożagġ standard ta' STOCRIN. Il-pazjenti li jkollhom sinjali u sintomi ta' esperjenzi avversi newroloġiċi serji għandhom jiġu evalwati minnufih biex tiġi evalwata l-possibbiltà li dawn l-avvenimenti jistgħu jkunu relatati mal-użu ta' efavirenz, u jekk huwiex iġġustifikat it-twaqqif ta' STOCRIN.

Aċċessjonijiet

Ġew osservati konvulzjonijiet f'pazjenti li kienu qed jieħdu efavirenz, ġeneralment meta diġà kien hemm storja medika ta' aċċessjonijiet. Għal pazjenti li qed jirċievu fl-istess hin prodotti mediċinali antikonvulzivi li jiġu metabolizzati primarjament fil-fwied, bħal phenytoin, carbamazepine u phenobarbital, jista' jkun hemm bżonn li l-livelli tagħhom fil-plażma jiġu mmonitorjati. Fi studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini, il-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine fil-plażma tnaqqsu meta carbamazepine ingħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Trid tingħata attenzjoni fi kwalunkwe pazjent li jkollu storja ta' aċċessjonijiet.

Każijiet epatiċi

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

Titwil tal-QTc

Bl-użu ta' efavirenz, ġie osservat it-titwil tal-QTc (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

Ikkunsidra alternattivi għal efavirenz meta dan jingħata flimkien ma' mediċina b'riskju magħruf ta' Torsade de Pointes jew meta jingħata lil pazjenti li għandhom riskju oġġla ta' Torsade de Pointes.

Effett tal-ikel

L-ġhoti ta' efavirenz ma' l-ikel jista' jkabbar l-esponiment għal efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u jista' jwassal għal zieda fil-frekwenza tar-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.8). Huwa rakkomandat li efavirenz jittiehed fuq stonku vojta, preferibbilment qabel l-irqad.

Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b'defiċjenza immunitarja qawwija meta jibdwu terapija kombinata antiretrovirali (CART), jista' jkun hemm reazzjoni infjammatorja għal patoġeni asintomatiċi jew

residwi opportunistiċi u tista' tikkawża kondizzjonijiet kliniċi serji, jew sintomi li jhraxu. Tipikament, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tal-CART. Eżempji rilevanti huma retinite tas-sitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatteriċi ġeneralizzati u/jew fokali, u pulmonite kkawżata minn *Pneumocystis jiroveci* (li qabel kien magħruf bħala *Pneumocystis carinii*). Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jiġi evalwat u jekk hemm bżonn, għandha tinbeda l-kura. 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. Parametri tal-piż u metabolici

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

Ostjonekrozi

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

Popolazzjonijiet speċjali

Mard fil-fwied

Efavirenz huwa kontraindikant f'pazjenti b'indeboliment qawwi tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.2) u mhuwiex irrakkomandat f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat minħabba dejta insuffiċjenti biex wiehed jistabbilixxi jekk huwiex meħtieġ aġġustament fid-doża. Minħabba l-metaboliżmu estensiv ta' efavirenz li hu medjat minn cytochrome P450, u minħabba l-esperjenza klinika limitata f'pazjenti b'mard kroniku fil-fwied, għandu jkun hemm kawtela meta wiehed jagħti efavirenz lil pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew għal reazzjonijiet avversi marbuta mal-medicina, speċjalment għal sintomi tas-sistema nervuża. Għandhom isiru testijiet fil-laboratorju perjodikament biex jiġi evalwat il-mard tagħhom fil-fwied (ara sezzjoni 4.2).

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

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

Indeboliment renali

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi ta' efavirenz ma ġewx studjati f'pazjenti b'insuffiċjenza fil-kliewi; madankollu, inqas minn 1 % tad-doża ta' efavirenz titneħħa fl-awrina bla ma tinbidel, għalhekk l-

impatt tal-indeboliment tal-kliewi fuq it-tneħħija ta' efavirenz huwa minimu (ara sezzjoni 4.2). M'hemmx esperjenza f'pazjenti b'insuffiċjenza severa fil-kliewi, u huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ attent dwar is-sigurtà f'din il-popolazzjoni.

Pazjenti anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

Efavirenz ma ġiex evalwat fi tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 13 kg. Għalhekk, efavirenz m'għandux jingħata lil tfal ta' inqas minn 3 snin.

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

Lactose

Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal galactose, nuqqas totali ta' lactasejew assorbiment hażin ta' glucose-galactose m'għandhomx jiehdu dan il-prodott mediċinali. Individwi li għandhom dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jiehdu efavirenz f'soluzzjoni orali, li ma fihex lactose.

Sodium

Dawn il-prodotti mediċinali fihom anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

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

L-esponiment għal efavirenz jista' jiżdied meta jingħata ma' prodotti mediċinali (per eżempju, ritonavir) jew ikel (per eżempju, meraq tal-grejpfrut), li jinibixxu l-attività ta' CYP3A4 jew CYP2B6.

Komposti jew preparazzjonijiet erbali (pereżempju estratti ta' *Ginkgo biloba* u St. John's wort) li jinduċu dawn l-enzimi jistgħu jikkawżaw tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma. L-użu konkomitanti ta' St. John's wort huwa kontraindikatur (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' *Ginkgo biloba* mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

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

Mediċini li Jtawlu l-QT

Efavirenz huwa kontraindikatur mal-użu konkomitanti tal-mediċini (dawn jistgħu jikkawżaw intervall tal-QTc imtawwal u Torsade de Pointes) bħal: antiarritmiċi ta' klassijiet IA u IIA, newrolettici u aġenti antidiressanti, ċerti antibijotiċi li jinkludu xi aġenti tal-klassijiet li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni,

imidazole, u aġenti antifungali ta' triazole, ċerti antistaminiċi mhux sedattivi (terfenadine, astemizole), cisapride, flecainide, ċerti mediċini kontra l-malarja u methadone (ara sezzjoni 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti.

Kontraindikazzjonijiet tal-użu simultanju

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

Efavirenz m'għandux jingħata ma' elbasvir/grazoprevir minħabba t-tnaqqis sinifikanti mistenni fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' elbasvir u grazoprevir ikkawżat mill-induzzjoni ta' enzimi li jimmetabolizzaw il-mediċina u/jew proteini tat-trasport u li huma mistennija li jirriżultaw fit-telf tar-rispons virologiku ta' elbasvir/grazoprevir (ara sezzjoni 4.5).

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

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

Praziquantel

L-użu konkomittanti ma' praziquantel mhuwiex rakkomandat minħabba tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' praziquantel, b'riskju ta' falliment tat-trattament minħabba żieda fil-metaboliżmu epatiku minn efavirenz. Fil-każ li l-kombinazzjoni tkun meħtieġa, tista' tiġi kkunsidrata doża miżjuda ta' praziquantel.

Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn efavirenz u l-inibituri protease, sustanzi antiretrovirali li mhumieq inibituri protease u prodotti mediċinali oħra li mhumieq anti-retrovirali huma elenkati f'Tabella 2 hawn isfel (żieda hija indikata bħala "↑", tnaqqis bħala "↓", ebda bidla bħala "↔", u darba kull 8 jew 12-il siegħa bħala "q8h" jew "q12h"). Jekk ikunu disponibbli, l-intervalli ta' kunfidenza ta' 90% jew 95% jintwerew fil-parentesi. L-istudji saru fuq individwi b'saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor.

Tabella 2: Interazzjonijiet fl-adulti bejn efavirenz u prodotti mediċinali ohra

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
ANTI-INFETTIVI		
Antivirali tal-HIV		
Inibituri protease (PI)		
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg darba kuljum/100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum, kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔* (↓ 9 sa ↑ 10) C _{max} : ↑ 17%* (↑ 8 sa ↑ 27) C _{min} : ↓ 42%* (↓ 31 sa ↓ 51)	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat. Jekk l-ghoti fl-istess hin ta' atazanavir ma' NNRTI ikun meħtieġ, zieda fid-doża kemm ta' atazanavir kif ukoll ta' ritonavir għal 400 mg u 200 mg, rispettivament, f'kombinazzjoni ma' efavirenz tista' tiġi kkunsidrata b'monitoraġġ kliniku mill-qrib.
Atazanavir/ritonavir/Efavirenz (400 mg darba kuljum/200 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum, kollha mogħtija mal-ikel)	Atazanavir (pm): AUC: ↔*/** (↓ 10 sa ↑ 26) C _{max} : ↔*/** (↓ 5 sa ↑ 26) C _{min} : ↑ 12%*/** (↓ 16 sa ↑ 49) (CYP3A4 induction). * Meta mqabbla ma' atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg darba kuljum filgħaxija mingħajr efavirenz. Dan it-tnaqqis f'atazanavir C _{min} jista' jkollu impatt negattiv fuq l-effikaċja ta' atazanavir. ** abbażi ta' tqabbil storiku	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg darbtejn kuljum*/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum) *doži inqas minn dawġ rakkomandati, sejbiet simili huma mistennija b'doži rakkomandati	Darunavir: AUC : ↓ 13% C _{min} : ↓ 31% C _{max} : ↓ 15% (induzzjoni ta' CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑ 21% C _{min} : ↑ 17% C _{max} : ↑ 15% (inibizzjoni ta' CYP3A4)	Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C _{min} ta' darunavir subottimali. Jekk efavirenz ser jintuża flimkien ma' darunavir/ritonavir, għandu jintuża l-kors ta' dożaġġ ta' darunavir/ritonavir 600/100 mg darbtejn kuljum. Din il-kombinazzjoni għandha tintuża b'kawtela. Ara wkoll ir-ringiela ta' ritonavir taħt.
Fosamprenavir/Ritonavir/Efavirenz (700 mg darbtejn kuljum/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata	Mhux rakkomandat minhabba li l-espożizzjoni għaž-żewġ PIs hija mistennija li tkun ferm inqas.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-espożizzjonijiet għal indinavir ġew osservati meta indinavir 1.000 mg q8h ingħata flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Filwaqt li ma ġiex stabbilit is-sinifikat kliniku ta' konċentrazzjonijiet imnaqqsa ta' indinavir, għandu jiġi kkunsidrat id-daqs tal-interazzjoni farmakokinetika osservata meta wiehed jagħżel trattament li jkun fih kemm efavirenz kif ukoll indinavir. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz meta jingħata ma' indinavir jew indinavir/ritonavir.
Indinavir/Efavirenz (1,000 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C _{min} : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-espożizzjonijiet għal indinavir ġew osservati meta indinavir 1.000 mg q8h ingħata flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Indinavir/Ritonavir/Efavirenz (800 mg darbtejn kuljum/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 għal ↓ 32) ^b C _{max} : ↓ 17% (↓ 6 għal ↓ 26) ^b C _{min} : ↓ 50% (↓ 40 għal ↓ 59) ^b Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti Il-C _{min} ġeometrika medja għal indinavir (0.33 mg/l) meta ngħata ma' ritonavir u efavirenz kienet oghla mill-C _{min} storika medja (0.15 mg/l) meta indinavir ingħata waħdu f' doża ta' 800 mg q8h. F'pazjenti infettati bl-HIV-1 (n = 6), il-farmakokinetiċi ta' indinavir u efavirenz kienu ġeneralment komparabbli ma' din id-dejta dwar voluntiera mhux infettati.	
Pilloli rotob jew soluzzjoni orali ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz Pilloli ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz	Tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal lopinavir.	Ma' efavirenz, għandha tiġi kkunsidrata zieda ta' 33% fid-doża ta' lopinavir/ritonavir kapsula ratba jew soluzzjoni orali (4 kapsuli/~6.5 mL darbtejn kuljum minflok 3 kapsuli/5 mL darbtejn kuljum). Hija meħtieġa kawtela billi dan l-aġġustament fid-doża jista' ma jkunx suffiċjenti f'xi pazjenti. Id-doża ta' pilloli ta' lopinavir/ritonavir għandu jiżdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta mogħti flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Nelfinavir: AUC: ↑ 20% (↑ 8 għal ↑ 34) C _{max} : ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 33) It-taħlita ġeneralment kienet ittollerata sewwa.	M'hemmx bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Ritonavir/Efavirenz (500 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Ritonavir: AUC filghodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33) AUC filghaxija: ↔ C _{max} filghodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38) C _{max} filghaxija: ↔ C _{min} filghodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86) ^b C _{min} filghaxija ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50) ^b Efavirenz: AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34) C _{max} : ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46) ^b (inibizzjoni ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP) Meta efavirenz ingħata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, it-tahlita ma kinetx ittollerata sewwa (per eżempju, kien hemm sturdament, dardir, parasteżija u żieda fl-enzimi tal-fwied). M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar it-tollerabilità ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).	Meta efavirenz jintuża ma' ritonavir, wiehed għandu jikkunsidra l-possibilità ta' żieda fl-inċidenza ta' episodi avversi assoċjati ma' efavirenz, minhabba interazzjoni farmakodinamika possibbli.
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	L-interazzjoni ma' gietx studjata.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn fuq. L-użu ta' efavirenz f'kombinazzjoni ma' saquinavir bħala l-uniku inibitur tal-protease mhux rakkomandat.
Antagonista CCR5		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Maraviroc: AUC ₁₂ : ↓ 45% (↓ 38 sa ↓ 51) C _{max} : ↓ 51% (↓ 37 sa ↓ 62) Konċentrazzjonijiet ta' Efavirenz mhux imkejla, ebda effett ma huwa mistenni.	Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-prodott mediċinali li fih maraviroc.
Inibitur ta' trasferiment ta' faxxa ta' integrase		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża waħda/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C ₁₂ : ↓ 21% C _{max} : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-doża għal raltegravir.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
NRTIs u NNRTIs		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji speċifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs ohra apparti minn lamivudine, zidovudine, u tenofovir disoproxil. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi n-NRTIs huma metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi tat-tneħħija.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
NNRTIs/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs ma rriżultax benefiku f'termini tal-effikaċja u s-sigurtà, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u NNRTI ieħor mhuwiex rakkomandat.
Antivirali tal-Epatite Ċ		
Boceprevir/Efavirenz (800 mg 3 darbiet kuljum/600 mg darba kuljum)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C _{max} : ↔ 8% C _{min} : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C _{max} : ↔ 11% (induzzjoni ta' CYP3A – effett fuq boceprevir) *0-8 sigħat Ebda effett (↔) huwa ugwali għal tnaqqis fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤20% jew żieda fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤25%	Il-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi tal-plasma ta' boceprevir tnaqqsu meta mogħtija ma' efavirenz. Ir-riżultat kliniku ta' dan it-tnaqqis osservat tal-konċentrazzjonijiet l-iktar baxxi ta' boceprevir ma giex ivvalutat direttament.
Telaprevir/Efavirenz (1,125 mg q8h/600 mg darba kuljum)	Telaprevir (fir-rigward ta' 750 mg q8h): AUC: ↓ 18% (↓ 8 sa ↓ 27) C _{max} : ↓ 14% (↓ 3 sa ↓ 24) C _{min} : ↓ 25% (↓ 14 sa ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 sa ↓ 26) C _{max} : ↓ 24% (↓ 15 sa ↓ 32) C _{min} : ↓ 10% (↑ 1 sa ↓ 19)% (induzzjoni tas-CYP3A b'efavirenz)	Jekk efavirenz u telaprevir huma jingħataw flimkien, għandu jintuża telaprevir 1,125 mg kull 8 sigħat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Simeprevir/Efavirenz (150 mg darba kuljum /600 mg darba kuljum)	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 sa ↓ 74) C _{max} : ↓ 51% (↓ 46 sa ↓ 56) C _{min} : ↓ 91% (↓ 88 sa ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ebda effett (↔) huwa ugwali għal tnaqqis fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤20% jew żieda fl-istima tal-proporzjon medju ta' ≤25% (induzzjoni tal-enzima ta' CYP3A4)	L-ghoti konkomitanti ta' simeprevir ma' efavirenz irriżulta fi tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir minhabba induzzjoni ta' CYP3A minn efavirenz, li jista' jirriżulta f'telf tal-effett terapewtiku ta' simeprevir. L-ghoti flimkien ta' simeprevir ma' efavirenz mhux rakkomandat.)
Elbasvir/grazoprevir	Elbasvir: AUC: ↓54% C _{max} : ↓45% Grazoprevir: AUC: ↓83% C _{max} : ↓87%	L-ghoti ta' STOCRIN flimkien ma' efavirenz/grazoprevir huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3) minhabba li jista' jwassal għat-telf tar-rispons viroloġiku għal efavirenz/grazoprevir. Dan it-telf iseħħ minhabba tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' efavirenz u grazoprevir ikkawżat mill-induzzjoni ta' CYP3A4 jew P-gp (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal efavirenz/grazoprevir għal informazzjoni addizzjonali).
Sofosbuvir/velpatasvir sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	Sofosbuvir: C _{max} ↑ 38% Velpatasvir AUC ↓ 53% C _{max} ↓ 47% C _{min} ↓ 57% Expected: ↓Voxilaprevir	L-ghoti ta' efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil flimkien ma' sofosbuvir/velpatasvir intwera li jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' velpatasvir minhabba l-induzzjoni ta' CYP3A minn efavirenz, li jista' jirriżulta fit-telf tal-effett terapewtiku ta' velpatasvir. Għalkemm ma ġiex studjat, huwa antiċipat tnaqqis simili fl-esponiment għal voxilaprevir. L-ghoti ta' STOCRIN flimkien ma' sofosbuvir/velpatasvir jew sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir mhuwiex rakkomandat (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal sofosbuvir/velpatasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir għal informazzjoni addizzjonali).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	L-ghoti konkomitanti ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' glecaprevir u pibrentasvir, billi jwassal għal effett terapewtiku mnaqqas. L-ghoti ta' glecaprevir/pibrentasvir flimkien ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat. Irreferi għall-informazzjoni tal-preskrizzjoni għal glecaprevir/pibrentasvir għal aktar informazzjoni.
Antibijotiċi		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg doża waħda/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg darba kuljum)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C _{max} : ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35) Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C _{max} : ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 3 għal ↑ 19) (induzzjoni ta' CYP3A4) Żviluppa raxx f'46% tal-voluntiera mhux infettati li rċevew efavirenz u clarithromycin.	Mhux magħruf is-sinifikat kliniku ta' dawn il-bidliet fil-livelli ta' clarithromycin fil-plażma. Jistgħu jiġu kkunsidrati alternattivi għall-clarithromycin (eż., azithromycin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Antibijotiċi makrolidi oħrajn (e.ż., erythromycin)/Efavirenz	L-interazzjoni ma' ġietx studjata.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
Antimikobatterjiċi		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 47) C _{max} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C _{min} : ↓ 45% (↓ 31 għal ↓ 56) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1) (induzzjoni ta' CYP3A4)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' efavirenz. Wieħed għandu jikkunsidra li jirdoppja d-doża ta' rifabutin fi trattamenti fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-ġimgħa f'kombinazzjoni ma' efavirenz. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma' ġiex evalwat adegwatament. It-tollerabilità u r-rispons viroloġiku tal-individwu għandhom jiġu kkunsidrati meta wieħed jagħmel l-aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Rifampicin/Efavirenz (600 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C _{max} : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C _{min} : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6)	Meta jittiehed ma' rifampicin f'pazjenti li jiżnu 50 kg jew aktar, iż-żieda fid-doża ta' kuljum ta' efavirenz għal 800 mg tista' ttipprovdi esponiment simili għal doża ta' 600 mg, meta jittiehed mingħajr rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma għex evalwat adegwament. Għandu jiġi kkunsidrat ir-rispons individwali tat-tollerabilità u viroloġiku meta wiehed jagħmel l-aġġustament fid-doża (ara sezzjoni 5.2). M'hemmx b'żonn ta' aġġustament fid-doża għal rifampicin, inkluż 600 mg.
Antifungali		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg darba kuljum)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 għal ↓ 53) C _{max} : ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C _{min} : ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4) Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C _{max} : ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 43% (↓ 18 għal ↓ 60) Efavirenz: Ebda bidla farmakokinetika klinikament sinifikanti.	Billi ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni ta' doża għal itraconazole, għandu jiġi kkunsidrat trattament antifungali alternattiv.
Posaconazole/Efavirenz --/400 mg darba kuljum	Posaconazole: AUC: ↓ 50% C _{max} : ↓ 45% (induzzjoni ta' UDP-G)	Użu fl-istess hin ta' posaconazole u efavirenz għandu jiġi evitat sakemm il-benefiċċju għall-pazjent ma jisboqx ir-riskju.
Voriconazole/Efavirenz (200 mg darbtejn kuljum/400 mg darba kuljum) Voriconazole/Efavirenz (400 mg darbtejn kuljum/300 mg darba kuljum)	Voriconazole: AUC: ↓ 77% C _{max} : ↓ 61% Efavirenz: AUC: ↑ 44% C _{max} : ↑ 38% Voriconazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 għal ↑ 13) * C _{max} : ↑ 23% (↓ 1 għal ↑ 53) * Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 għal ↑ 29) ** C _{max} : ↔** *meta mqabbel ma' 200 mg darbtejn kuljum waħdu ** meta mqabbel ma' 600 mg darba kuljum waħdu (inibizzjoni kompetittiva tal-metabolizmu kompetittiv)	Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' voriconazole, id-doża ta' manteniment ta' voriconazole għandha tiżdied għal 400 mg darbtejn kuljum u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas b'50%, jiġifieri għal 300 mg darba kuljum. Meta jitwaqqaf it-trattament b'voriconazole, għandha terġa' tiddaħhal id-doża inizjali ta' efavirenz. L-ghoti flimkien ta' doži standard ta' efavirenz u voriconazole huwa kontra-indikat.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Fluconazole/Efavirenz (200 mg darba kuljum/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Ketoconazole u antifungali imidazole ohra	L-interazzjoni ma gietx studjata	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
SUSTANZI KONTRA L-MALARJA		
Artemether/lumefantrine/ Efavirenz (20/120 mg pillola, 6 doži ta' 4 pilloli kull waħda fuq 3 ijiem/600 mg darba kuljum)	Artemether: AUC: ↓ 51% C _{max} : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C _{max} : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C _{max} : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C _{max} : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Minhabba li konċentrazzjonijiet imnaqqs ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effiċjenza ta' sustanzi kontra l-malarja, huwa rrakkomandat li tingħata kawtela meta efavirenz u pilloli ta' artemether/lumefantrine jingħataw flimkien
Atovaquone u proguanil hydrochloride/Efavirenz (doża waħda ta' 250/100 mg/600 mg darba kuljum)	Atovaquone: AUC: ↓ 75% (↓ 62 sa ↓ 84) C _{max} : ↓ 44% (↓ 20 sa ↓ 61) Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 sa ↓ 65) C _{max} : ↔	L-ghoti ta' atovaquone/proguanil flimkien ma' efavirenz għandu jigi evitat.
SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDU		
Aluminium hydroxide-magnesium hydroxide-simethicone antacid/Efavirenz (30 mL doża waħda/400 mg doża waħda) Famotidine/Efavirenz (40 ng doża waħda/400 mg doża waħda)	La l-antaċidi tal-aluminju/idrossidu tal-manjesju u lanqas il-famotidine ma biddlu l-assorbiment ta' efavirenz.	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' prodotti mediċinali li jbiddu l-pH gastriku mhuwix mistenni li jaffettwa l-assorbiment ta' efavirenz.
SUSTANZI KONTRA L-ANSJETÀ		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 għal ↑ 14) C _{max} : ↑ 16% (↑ 2 għal ↑ 32) Dawn il-bidliet mhumix meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
ANTIKOAGULANTI		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Hemm potenzjal li permezz ta' efavirenz il-konċentrazzjonijiet fil-plażma u l-effetti ta' warfarin jew acenocoumarol jiżiedu jew jonqsu.	Jista' jkun meħtieġ aġġustament fid-doża ta' warfarin jew acenocoumarol.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
ANTIKONVULSIVI		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C _{max} : ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C _{min} : ↓ 35% (↓ 24 sa ↓ 44) Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C _{min} : ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6) L-AUC stabbli, il-C _{max} u l-C _{min} tal-metabolit epossidu attiv ta' carbamazepine baqa' mhux mibdul. L-ghoti flimkien ta' doži akbar ta' efavirenz jew carbamazepine ma' ġiex studjat.	Ma tista' ssir ebda rakkomandazzjoni dwar doża. Għandu jiġi kkunsidrat antikonvulsiv alternattiv. Il-livelli ta' carbamazepine fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku.
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450	L-interazzjoni ma' ġiex studjata. Hemm potenzjal għal tnaqqis jew żieda fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' phenytoin, phenobarbital u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450 meta jingħataw fl-istess hin ma' efavirenz.	Meta efavirenz jingħataw fl-istess hin ma' antikonvulsiv li jkun substrat ta' isoenzimi CYP450, għandu jsir monitoraġġ perijodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Aċidu valprojku/Efavirenz (250 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi ta' efavirenz. Dejta limitata tissuġġerixxi li ma hemm ebda effett klinikament sinifikanti fuq il-farmakokinetiċi tal-aċidu valprojku.	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal efavirenz. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-kontroll ta' puplesija.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	L-interazzjoni ma' ġiex studjata. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin jitneħħew esklussivament mhux mibdula fl-awrina u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metaboliċi u passaġġi ta' eliminazzjoni bħal efavirenz.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
ANTIDIPRESSANTI		
Inibituri Selettivi tat-Tehid mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)		
Sertraline/Efavirenz (50 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C _{min} : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58) Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C _{min} : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Iż-żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Paroxetine/Efavirenz (20 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Fluoxetine/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Billi fluoxetine għandu profil metaboliku simili għal paroxetine, jiġifieri, effett inibitorju qawwi fuq CYP2D6, huwa mistenni nuqqas simili ta' interazzjoni għal fluoxetine.	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Inibitur tat-tehid mill-ġdid ta' norepinephrine u ta' dopamine		
Bupropion/Efavirenz [doża waħda ta' 150 mg (li terhi l-mediċina bil-mod)/600 mg darba kuljum]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 sa ↓ 62) C _{max} : ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 50% (↑ 20 sa ↑ 80) (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-dożaġġ ta' bupropion għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz.
ANTISTAMINI		
Cetirizine/Efavirenz (10 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Cetirizine: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24% (↓ 18 għal ↓ 30) Dawn il-bidliet mhumix meqjusa bħala klinikament sinifikanti. Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C _{max} , C _{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli ^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
SUSTANZI KARDJOVASKULARI		
Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C _{max} : ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C _{min} : ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75) Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C _{max} : ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C _{min} : ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75) N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C _{max} : ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C _{min} : ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C _{max} : ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C _{min} : ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali tal-kalċju li jkun substrat tal-enzima CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju fil-plażma.	L-aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju għandhom ikunu ggwidati mir-rispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju).
PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI		
Inibituri HMG Co-A Reductase		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C _{max} : ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26) 2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C _{max} : ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23) 4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C _{max} : ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51) Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C _{max} : ↓ 20% (↓ 2 għal ↓ 26)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' atorvastatini (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-atorvastatin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Pravastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 għal ↓ 57) C _{max} : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' pravastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Simvastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Simvastatin: AUC: ↓ 69% (↓ 62 għal ↓ 73) C _{max} : ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79) Aċidu ta' simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58) Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C _{max} : ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 78) (induzzjoni ta' CYP3A4) L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwax il-valuri AUC jew C _{max} ta' efavirenz.	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perijodiku. Jistgħu jkunu meħtieġa aġġustamenti fid-doża ta' simvastatin (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal simvastatin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Rosuvastatin/Efavirenz	L-interazzjoni ma gietx studjata. Ħafna minn Rosuvastatin huwa eliminat mhux mibdul permezz tal-eskreta, għalhekk mhijiex mistennija interazzjoni ma' efavirenz.	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża la għal prodott mediċinali wieħed u lanqas għall-iehor.
KONTRAĊETTIVI ORMONALI		
Orali: Ethinylestradiol+Norgestimate/ Efavirenz (0.035 mg+0.25 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 8 % (↑ 14 għal ↓ 25) Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64 % (↓ 62 għal ↓ 67) C _{max} : ↓ 46 % (↓ 39 għal ↓ 52) C _{min} : ↓ 82 % (↓ 79 għal ↓ 85) Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83 % (↓ 79 għal ↓ 87) C _{max} : ↓ 80 % (↓ 77 għal ↓ 83) C _{min} : ↓ 86 % (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni tal-metaboliżmu) Efavirenz: ebda interazzjoni klinika sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-effetti mhuwiex magħruf.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).

Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C_{max}, C_{min} bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli^a (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz
Injezzjoni: Depo-medroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċina ta' 3 xhur, ma nstabebda differenza sinifikanti fil-parametri farmakokinetiċi tal-MPA bejn suġġetti li kienu qegħdin jirċievu terapija antiretrovirali li fiha efavirenz u suġġetti li ma kienu qegħdin jirċievu ebda terapija. Instabu riżultati simili minn investigaturi oħrajn, għalkemm il-livelli tal-plażma tal-MPA kienu aktar varjabbli fit-tieni studju. Fiż-żewġ studji, il-livelli ta' progesteron fil-plażma għal suġġetti li kienu qegħdin jirċievu efavirenz u DMPA baqgħu baxxi konsistenti mat-trażżin tal-ovulazzjoni.	Minhabba l-informazzjoni limitata disponibbli, għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Impjant: Etonogestrel/Efavirenz	Tista' tkun mistennija espożizzjoni mnaqqsa ta' etonogestrel (induzzjoni ta' CYP3A4). Kien hemm rapporti okkażjonali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' falliment fil-kontraċezzjoni b'etonogestrel f'pazjenti esposti għal efavirenz.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
IMMUNOSUPPRESSANTI		
Immunosuppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż., cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	Tista' tkun mistennija interazzjoni mhux studjata. Espożizzjoni mnaqqsa tal-immunosuppressant (CYP3A4 induction). Dawn l-immunosuppressanti mhumie x mistennija li jkollhom effett fuq l-espożizzjoni ta' efavirenz.	Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustamenti fid-doża tal-immunosuppressant. Huwa mehtieg monitoraġġ mill-qrib tal-koncentrazzjonijiet tal-immunosuppressant għal mill-inqas ġimagħtejn (sakemm jintlaħqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta jkun hemm bidu jew waqfien ta' trattament b'efavirenz.
OPIOIDI		
Methadone/Efavirenz (manteniment stabbli, 35-100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 għal ↓ 66) C _{max} : ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (induzzjoni ta' CYP3A4) Fi studju fuq utenti infettati bl-HIV li kienu jiehdu d-droga mill-vina, l-ghoti flimkien ta' efavirenz u l-methadone rriżulta f'livelli aktar baxxi ta' methadone fil-plażma u sinjali ta' opiate withdrawal. Id-doża tal-methadone giet miżjuda b'medja ta' 20% biex jittaffew is-sintomi tal-irtirar.	L-ghoti konkomitanti ma' efavirenz għandu jiġi evitat minhabba r-riskju għal titwil tal-QTc (ara sezzjoni 4.3).

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

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

^b intervalli ta' kunfidenza ta' 95%.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

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

Tqala

Efavirenz m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-kundizzjoni klinika tal-pazjenta ma tkunx teħtieġ din il-kura. Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal għandu jsirilhom test tat-tqala qabel jibdwu efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

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

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

Malformazzjonijiet deheru f'feti ta' xadini ikkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

Treddigh

Efavirenz intwera li jiġi eliminat mal-halib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx taghrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz fi trabi tat-twelid/tfal żgħar. Studji fil-firien urew li efavirenz johroġ fil-halib u jilhaq konċentrazzjonijiet hafna oghla minn dawk fil-plażma tal-omm. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija. It-treddigh għandu jitwaqqaf waqt kura b'efavirenz. Huwa rrakkomandat li nisa li qed jgħixu bl-HIV ma jreddghux lit-trabi tagħhom sabiex jevitaw it-trażmissjoni tal-HIV.

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

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

Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	ipertrigliceridemija*
mhux komuni	iperkolesterolimja*
Disturbi psikjatriċi	
komuni	ħolm anormali, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqađ*
mhux komuni	bidla kontinwa fil-burdata, aggressjoni, stat konfużjonali, burdata ewforika, alluċinazzjoni, manija, paranoja, <i>psikożi</i> [‡] , attentat ta' suwiċidju, ideat dwar suwiċidju, katatonja*
rari	<i>delużjoni</i> ^{††} , <i>newrozi</i> ^{††} , <i>suwiċidju li jirnexxi</i> ^{††*}
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni	<i>disturbi fil-koordinazzjoni taċ-ċervellett u fil-bilanc</i> [‡] , <i>disturbi fl-attenzjoni</i> (3.6 %), <i>sturdament</i> (8.5 %), <i>uġiġħ ta' ras</i> (5.7 %), <i>nġħas</i> (2.0 %)*
mhux komuni	<i>aġitazzjoni</i> , <i>amneżija</i> , <i>ataksja</i> , <i>ko-ordinament anormali</i> , <i>konvulżjonijiet</i> , <i>ħsieb anormali</i> , <i>tregħid</i> [‡]
mhux magħruf	<i>enċefalopatija</i>
Disturbi fl-ġħajnejn	
mhux komuni	viżta mċajpra
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
mhux komuni	<i>tinnitus</i> [‡] , <i>vertigo</i>
Disturbi vaskulari	
mhux komuni	<i>fwawar</i> [‡]
Disturbi gastro-intestinali	
komuni	uġiġħ fiż-żaqq, dijarea, dardir, rimettar
mhux komuni	pankreatite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
komuni	żieda fil-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST)*, żieda fil-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT)*, żieda fil-livelli ta' gamma-glutamyltransferase (GGT)*
mhux komuni	epatite akuta

rari	<i>insufficienza tal-fwied^{††*}</i>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
komuni ħafna	raxx (11.6 %)*
komuni	ħakk
mhux komuni	eritema multiforme, sindromu ta' Stevens-Johnson*
rari	<i>dermatite fotoallergika[†]</i>
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
mhux komuni	ginekomastja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
komuni	għeja

^{*},[†],^{††} Ara sezzjoni *Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi* għal aktar dettalji.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

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

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

^{††} Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu identifikati permezz ta' sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma ġewx irrapportati bħala każijiet marbuta mal-medicina fil-pazjenti kkurati b'efavirenz f'16-il prova klinika. Il-kategorija ta' frekwenza "rari" ġiet definita skont il-gwida Linja Gwida dwar is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC) (rev. 2, Sett 2009) fuq il-bażi ta' stima tal-*upper bound* tal-intervall ta' kunfidenza ta' 95 % għal każijiet 0 meta jitqiesu n-numru ta' individwi kkurati b'efavirenz f'dawn il-provi kliniċi (n=3,969).

Raxx

Fi studji kliniċi, 26 % tal-pazjenti kkurati b'600 mg ta' efavirenz kellhom raxx fil-ġilda meta mqabbla ma' 17 % ta' pazjenti kkurati fil-gruppi ta' kontroll. Ir-raxx fil-ġilda tqies li kien marbut mal-kura fi 18 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz. Inqas minn 1 % tal-pazjenti kkurati b'efavirenz kellhom raxx qawwi, u 1.7 % ma komplewx il-kura minħabba r-raxx. L-inċidenza ta' eritema multiforme jew is-sindrome ta' Stevens-Johnson kienet madwar 0.1 %.

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

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

Sintomi psikjatriċi

Ġew irrapportati reazzjonijiet psikjatriċi avversi serji f'pazjenti kkurati b'efavirenz. Fi provi kkontrollati l-frekwenza ta' każijiet speċifiċi psikjatriċi serji kienet:

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

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

Sintomi tas-sistema nervuża

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

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

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

Atassija u enċefalopatija assoċjati ma' livelli għoljin ta' efavirenz, li jseħħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija b'efavirenz ġew irrapportati wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4)

Insuffiċjenza tal-fwied

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

Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

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

Ostjonekroži

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

Anormalitajiet f'testijiet tal-laboratorju

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

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

Parametri metabolici

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

Popolazzjoni pedjatrika

L-effetti mhux mixtieqa fit-tfal kienu ġeneralment simili għal dawk tal-pazjenti adulti. Ir-raxx kien iktar irrapportat fit-tfal (fi studju kliniku li kien jinkludi 75 tifel u tifla li ngħataw efavirenz waqt perjodu ta' 48 ġimgħa, ir-raxx kien irrapportat f'46 %) u kien ta' grad oghla iktar ta' spiss milli fl-adulti (raxx sever kien irrapportat f'5.3 % mit-tfal). Fit-tfal tista' titqies il-prevenzjoni permezz ta' anti-istaminiċi xierqa qabel ma tibda t-terapija b'efavirenz. Għalkemm huwa diffiċli għat-tfal żgħar biex jirrapportaw is-sintomi tas-sistema nervuża, jidher li huma inqas frekwenti fit-tfal u ġeneralment h'ief. Fi studju ta' 57 tifel u tifla, 3.5 % tal-pazjenti kellhom sintomi tas-sistema nervuża ta' intensità moderata, l-iktar sturdament. L-ebda tifel jew tifla ma kellhom sintomi severi jew kellhom iwaqqfu t-terapija minhabba s-sintomi tas-sistema nervuża.

Popolazzjonijiet speċjali oħra

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

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Xi pazjenti li bi żball ħadu 600 mg darbtejn kuljum irrapportaw żieda fis-sintomi tas-sistema nervuża. Pazjent wiehed kellu kontrazzjonijiet involvontarji tal-muskoli.

Il-kura ta' doża eċċessiva ta' efavirenz għandha tikkonsisti f'miżuri generali ta' support, inkluż il-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-qagħda klinika tal-pazjent. L-ġhoti ta' faħam tal-kannol attivati jista' jintuża biex jgħin fit-tneħħija ta' efavirenz mhux assorbit. M'hemmx antidotu speċifiku għad-doża eċċessiva b'efavirenz. Billi efavirenz huwa marbut ħafna mal-proteina, id-dijalisi mhux mistennija li tneħħi kwantitajiet sinifikanti minnu mid-demem.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku. Inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase. Kodiċi ATC: J05A G03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

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

Elettrofizjoloġija Kardijaka

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall tal-QTc kien evalwat fi studju QT crossover ta' kura bi 3, ta' 3 perjodi ta' sekwenza waħdanija fissa, pożittiv u kkontrollat bi placebo, bit-tikketta mikxufa fi 58 individwu b'saħħtu arrikkit għal poliformiżmi CYP2B6. Is-Cmax medja ta' efavirenz f'individwi b'ġenotip CYP2B6 *6/*6 wara l-ġhoti ta' doża ta' kuljum ta' 600 mg għal 14-il ġurnata kienet 2.25 drabi oghla mis-Cmax medja f'individwi b'ġenotip CYP2B6 *1/*1. Giet osservata relazzjoni pożittiva bejn il-konċentrazzjoni ta' efavirenz u t-titwil tal-QTc. Skont ir-relazzjoni bejn il-konċentrazzjoni u l-QTc, il-medja tat-titwil tal-QTc u tal-limitu ta' fuq tal-intervall ta' kunfidenza ta' 90% tiegħu huma 8.7 ms u 11.3 ms f'individwi b'ġenotip CYP2B6*6/*6 wara l-ġhoti ta' doża ta' kuljum ta' 600 mg għal 14-il jum (ara s-sezzjoni 4.5).

Attività antivirali

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

Reżistenza

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

K103N kienet l-iktar sostituzzjoni RT osservata fl-iżolati virali minn pazjenti li rkadew b'mod sinifikanti fin-numru ta' virus waqt studji kliniċi b'efavirenz flimkien ta' indinavir jew

zidovudine + lamivudinee. Din il-mutazzjoni kienet osservata f'90 % mill-pazjenti li kienu qed jinghataw efavirenz b'falliment viroloġiku. Kienu osservati wkoll sostituzzjonijiet fil-pożizzjonijiet RT 98, 100, 101, 108, 138, 188, 190 jew 225, imma fil-frekwenzi iktar baxxi u hafna drabi biss flimkien ma' K103N. Il-mudell ta' sostituzzjonijiet ta' amino acid fl-RT li kienu assoċjati mar-reżistenza għal efavirenz kien indipendenti minn prodotti mediċinali antivirali oħra li jintużaw flimkien ma' efavirenz.

Reżistenza msallba

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

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

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

Effikaċja klinika

Efavirenz ma ġiex studjat fi studji kkontrollati f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV, speċifikament b'għadd ta' $CD4 < 50$ ċelluli/ mm^3 , jew f'pazjenti li kienu ħadu PI jew NNRTI. L-esperjenza klinika fi studji kkontrollati b'kombinazzjonijiet inkluż didanosine jew zalcitabine hija limitata.

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

Studju 006, prova li fiha l-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali bil-mediċina meħuda magħrufa, qabbel efavirenz + zidovudine + lamivudine jew efavirenz + indinavir ma' indinavir + zidovudine + lamivudine f'1,266 pazjent li ma setgħux kienu ħadu efavirenz, lamivudine, NNRTI, jew PI meta dahlu fl-istudju. Il-medja tal-linja bażi $CD4$ tal-għadd taċ-ċelluli kienet ta' 341 ċelloli/ mm^3 u l-medja tal-linja bażi tal-livell HIV-RNA kienet ta' 60,250 kopji/mL. Ir-riżultati tal-effikaċja għal studju 006 għal sottogrupp ta' 614-il pazjent li kienu fl-istudju mill-inqas għal 48 ġimgħa jinstabu f'Tabella 3. Fl-analiżi tar-rati tar-rispons (l-analiżi li fiha n-nuqqas ta' tkompliġja titqies b'hala falliment [NC = F]), pazjenti li temmew l-istudju kmieni kienet x'kienet ir-raġuni, jew li kellhom kejl ta' HIV-RNA nieqes li qablu jew warajh sar kejl li kien oġġla mil-livell ta' kwantifikazzjoni tal-assay kienu kkonsidrati li kellhom HIV-RNA 'il fuq minn 50 jew 'il fuq minn 400 kopja/mL fil-punti ta' żmien neqsin.

Tabella 3: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju 006

		Rati tar-rispons (NC = F ^a) Plażma HIV-RNA		Bidla medja mil-linja bażi tal-għadd ta'- ċelluli CD4 ċelluli /mm ³ (S.E.M. ^c)
		< 400 kopja/mL (95 % C.I. ^b)	< 50 kopja/mL (95 % C.I. ^b)	
Tul tal-Kura ^d	N	48 ġimgħa	48 ġimgħa	48 ġimgħa
EFV +	202	67 %	62 %	187
ZDV + 3TC		(60 %, 73 %)	(55%, 69%)	(11.8)
EFV + IDV	206	54 %	48 %	177
		(47 %, 61 %)	(41 %, 55 %)	(11.3)
IDV +	206	45 %	40 %	153
ZDV + 3TC		(38 %, 52 %)	(34 %, 47 %)	(12.3)

^a NC = F, mhux komplut = falliment.

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

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

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

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

Studji dwar l-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020 jinstabu f'Tabella 4. Studju ACTG 364 kellu 196 pazjent li kienu ġew ikkurati b'NRTIs imma mhux b'PIs jew NNRTIs. Studju 020 kellu 327 pazjent li kienu ġew ikkurati b'NRTIs imma mhux b'PIs jew NNRTIs. It-tobba setgħu ibiddlu l-kura NRTI tal-pazjenti tagħhom wara li dahlu fl-istudju. Ir-rati ta' rispons kienu l-ogħla f'pazjenti li biddlu l-NRTIs.

Tabella 4: Riżultati tal-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020

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

^a NC = F, mhux komplut = falliment.

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

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

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

---, ma sarx

Popolazzjoni pedjatrika: ACTG 382 huwa studju bla miżuri ta' kontroll li għadu għaddej fuq 57 tifel u tifla pazjent (3 – 16-il sena) li kienu kienet NRTI li jidentifika l-karatteristiċi farmakokinetiċi, l-attività antivirali u s-sigurtà ta' efavirenz meta tintuża flimkien ma' nelfinavir (20 – 30 mg/kg tliet darbiet kuljum) u NRTI wiehied jew iktar. Id-doża tal-bidu ta' efavirenz kienet ekwivalenti għal doża ta' 600 mg (irrangat mid-daqs ikkalkulat tal-gisem ibbażat fuq il-piż). Ir-rata ta' rispons, ibbażat fuq l-analiżi NC = F tal-perċentwal ta' pazjenti bi plażma HIV-RNA < 400 kopji/mL fit-48 ġimgħa kienet 60 % (95 %, C.I. 47, 72), u 53 % (C.I. 40, 66). L-għadd tal-medja ta' ċelluli CD4 kibret bi 63 ± 34.5 ċelluli /mm³ mil-linja bażi. It-tul tar-rispons kien simili għal dak li ġie osservat f'pazjenti adulti.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

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

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

L-effett tal-ikel

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

Distribuzzjoni

Efavirenz jintrabat hafna (bejn wiehied u ieħor 99.5 – 99.75 %) mal-proteini tal-plażma umana, speċjalment albumina. F'pazjenti infettati bl-HIV-1 (n = 9) li rċewew efavirenz 200 sa 600 mg darba kuljum għall-inqas għal xahar, il-konċentrazzjonijiet tal-fluwidu ċerebrospinali kienu jvarjaw minn 0.26 sa 1.19 % (medja 0.69 %) tal-konċentrazzjoni korrispondenti tal-plażma. Dan il-proporzjon huwa bejn wiehied u ieħor 3 darbiet oghla mill-frazzjoni mhux marbuta mal-proteina (ħielsa) ta' efavirenz fil-plażma.

Bijotrasformazzjoni

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

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

Efavirenz intwera li jinduċi CYP3A4 u CYP2B6, bir-riżultat li induċa l-metaboliżmu tiegħu stess u dan jista' jkun rilevant b'mod kliniku f'xi pazjenti. F'voluntiera mhux infettati, dożi multipli ta' 200 – 400 mg kuljum għal 10 ijiem irriżulta f'akkumulazzjoni li kien iktar baxx minn dak imbassar (22 - 42 % iktar baxx) u half-life terminali iqsar meta mqabbel ma' l-għoti ta' doża waħda (ara taħt). Efavirenz intwera wkoll li jinduċi UGT1A1. Esponimenti għal raltegravir (suġrat ta' UGT1A1) jitnaqqsu fil-preżenza ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5, tabella 2).

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

Eliminazzjoni

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

Indeboliment tal-fwied

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

Sess, razza, anzjani

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

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

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

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

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

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

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

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita

Qalba tal-pillola: Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Sodium laurilsulfate, Hydroxypropylcellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate.

Kisja tar-rita: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171), Macrogol 400, Iron oxide isfar (E172), Xema' tal-carnauba

STOCRIN 50 mg kapsuli ibsin

Qalba tal-pillola: Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Sodium laurilsulfate, Hydroxypropylcellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate

Kisja b'rita: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171), Macrogol 400, Yellow iron oxide (E172), Carnauba wax

STOCRIN 200 mg kapsuli ibsin

Qalba tal-pillola: Croscarmellose sodium, Microcrystalline cellulose, Sodium laurilsulfate, Hydroxypropylcellulose, Lactose monohydrate, Magnesium stearate

Kisja b'rita: Hypromellose (E464), Titanium dioxide (E171), Macrogol 400, Yellow iron oxide (E172), Carnauba wax

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Għall-fliexken: 3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna.

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

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tal-HDPE b'għatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull kartuna fiha flixkun

wiehed ta' 30 pillola miksija b'rita.

STOCRIN 50 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tal-HDPE b'ghatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull kartuna fiha flixkun wiehed ta' 30 pillola miksija b'rita.

STOCRIN 200 mg pilloli miksija b'rita

Fliexken tal-HDPE b'ghatu tal-polypropylene li ma jinfetaħx mit-tfal. Kull kartuna fiha flixkun wiehed ta' 90 pillola miksija b'rita.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/008
EU/1/99/111/010
EU/1/99/111/011

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 28 ta' Mejju 1999
Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' April 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
PO Box 581
2003 PC Haarlem
L-Olanda

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (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-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 30 mg/mL soluzzjoni orali
efavirenz

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

Kull mL fih: 30 mg ta' efavirenz

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih benzoic acid (E210) u benzyl alcohol (E1519).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 mL soluzzjoni orali
Siringa orali b'adapter tal-ghonq tal-flixkun tat-tip *push-in*.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża s-soluzzjoni orali fi żmien xahar minn meta jinfetħ il-flixkun.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

STOCRIN 30 mg/mL

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KLIEM FUQ IT-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 30 mg/mL soluzzjoni orali
efavirenz

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

Kull mL fih: efavirenz 30 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha: benzoic acid (E210) u benzyl alcohol (E1519).
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

180 mL soluzzjoni orali
Siringa orali b'adapter tal-ghonq tal-flixkun tat-tip *push-in*.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Uża s-soluzzjoni orali fi żmien xahar minn meta tiftaħ il-flixkun l-ewwel darba.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha: efavirenz 600 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

STOCRIN 600 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KLIEM FUQ IT-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 600 mg pilloli miksija b'rita
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha: 600 mg ta' efavirenz

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 50 mg pilloli miksija b'rita
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha: 50 mg ta' efavirenz

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

STOCRIN 50 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KLIEM FUQ IT-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 50 mg pillola miksija b'rita
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha: 50 mg ta' efavirenz

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

30 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 200 mg pillola miksija b'rita
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha: 200 mg ta' efavirenz

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

STOCRIN 200 mg pilloli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
KLIEM FUQ IT-TIKKETTA GHALL-PAKKETT TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

STOCRIN 200 mg pillola miksija b'rita
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha: 200 mg ta' efavirenz

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose monohydrate.
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

90 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

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

EU/1/99/111/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Stocrin 30 mg/mL soluzzjoni orali efavirenz

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin
3. Kif għandek tiehu Stocrin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Stocrin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza

Stocrin, li fih is-sustanza attiva efavirenz, jagħmel parti minn klassi ta' medicini antiretrovirali li jissejhu inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNTRIs). Hija **medicina antiretrovirali li tissielet infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV)** billi tnaqqas l-ammont ta' virus fid-dem. Jintuza minn adulti, adolexxenti u tfal minn 3 snin 'il fuq.

It-tabib tiegħek ordnalek Stocrin għax għandek l-infezzjoni tal-HIV. Meta Stocrin jittiehed flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra, inaqas l-ammont ta' virus fid-dem. Dan se jsaħħalek is-sistema immuni u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin

Tihux Stocrin

- **jekk inti allergiku/a** għal efavirenz jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.
- **jekk għandek mard tal-fwied sever**
- **jekk għandek kondizzjoni tal-qalb, bħal bidliet fir-ritmu tal-qalb jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb, tahbit tal-qalb bil-mod, jew mard tal-qalb sever.**
- jekk xi membru tal-familja tiegħek (genituri, nanniet, ahwa) miet f'daqqa minhabba problema tal-qalb jew tweled bi problemi tal-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek livelli għoljin jew baxxi tal-elettroliti bħal potassju jew manjeżju fid-dem tiegħek.

- **jekk bhalissa qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini (ara wkoll “Medicini ohra u Stocrin”):**
 - **astemizole jew terfenadine** (użata biex tikkura sintomi allergiċi)
 - **bepiridil** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
 - **cisapride** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
 - **ergot alkaloids** (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jikkuraw l-emikranji u uġiġħ ta’ ras regolari)
 - **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
 - **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jikkuraw ċerti kundizzjonijiet mentali)
 - **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju erbali użat biex jikkura dipressjoni u ansjetà)
 - **flecainide, metoprolol** (użati biex jikkuraw taħbit tal-qalb irregolari)
 - **ċerti antibijotiċi (makrolidi, fluworokinoloni, imidazole)**
 - **aġenti antifungali ta’ triazole**
 - **ċerti kuri kontra l-malarja**
 - **methadone** (jintuża biex jikkura dipendenza fuq l-opjati)
 - **elbasvir/grazoprevir**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Stocrin

- **Stocrin irid jittiehed ma’ medicini ohra li jaħdmu kontra l-virus tal-HIV.** Jekk Stocrin jinbeda għax il-kura preżenti ma waqqfex il-virus milli joktor, trid tibda fl-istess ħin medicina ohra li ma kontx qed tiehu qabel.
- Din il-medicina mhix kura għall-infezzjoni tal-HIV u tista’ tkompli tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbuta ma’ l-HIV.
- Waqt li qed tiehu Stocrin trid tibqa’ taħt il-kura tat-tabib tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
 - **Jekk għandek storja ta’ mard mentali,** inkluż dipressjoni, jew ta’ abbuż minn sustanzi jew alkohol. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk thossok imdejjaq/imdejqa, jgħaddulek ħsibijiet ta’ suwiċidju jew ikollok ħsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
 - **jekk għandek storja ta’ konvulzjonijiet (attakki jew aċċessjonijiet)** jew jekk tkun qed tiġi kkurat/a b’terapija antikonvulsanti bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tiehu xi medicina minn dawn, it-tabib tiegħek jista’ jkollu bżonn li jara l-livell ta’ medicina antikonvulsanti fid-demm tiegħek sabiex jiżgura li dan ma jkunx affettwat waqt li tkun qed tiehu Stocrin. It-tabib tiegħek jista’ jagħtik antikonvulsant differenti.
 - **jekk għandek storja medika ta’ mard fil-fwied inkluż epatite kronika attiva.** Pazienti b’epatite B jew Ċ kronika u li huma kkurati b’aġenti antiretrovirali ta’ kombinazzjoni għandhom riskju ikbar li jiżviluppaw problemi tal-fwied serji jew li saħansitra jistgħu jkunu ta’ theddid għall-ħajja. It-tabib tiegħek jista’ jwettaq testijiet tad-demm sabiex jara kemm ikun qiegħed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek jew jista’ jibdillek il-medicina m’ohra. **Jekk ikollok mard fil-fwied serju, tihux Stocrin** (ara sezzjoni 2, *Tihux Stocrin*).

- jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali li jissejjah titwil tal-intervall QT.
- **Ladarba tibda tiehu Stocrin oqghod attent/a għal:**
 - **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew ħolm mhux normali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdwu fl-ewwel jum jew jumejn tat-trattament u normalment jisparixxu wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimgħat.
 - **sinjali ta' konfużjoni, ħsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet (twemmin falz) jew alluċinazzjonijiet (tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax).** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Jekk tinnota xi sintomu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.
 - **kwalunkwe sinjal ta' raxx tal-ġilda.** Jekk tara xi sinjal ta' raxx tal-ġilda b'infafet jew deni, waqqaf Stocrin u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx meta kont qed tiehu NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx bi Stocrin.
 - **kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun li ftit wara li tibda l-kura kontra l-HIV, isehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li ġew qabel. Huwa maħsub li dan jiġri minħabba li r-rispons immunitarju tal-ġisem jitjieb, u għalhekk il-ġisem jibda jikkumbatti l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, għid mal-ewwel lit-tabib tiegħek.

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

 - **problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda fl-għadam li tissejjaħ astjonekrozi (mewt tat-tessut tal-għadam minħabba n-nuqqas ta' demm lejn l-għadam). Xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li jistgħu jwasslu għal din il-marda jinkludu t-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkohol, immunosoppressjoni severa u indiċi oġhla tal-massa tal-ġisem fost oħrajn. Sinjali ta' ostjonekrozi huma għebusija tal-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Stocrin mhuwiex rakkomandat għal tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 13-il kg għax ma ġiex studjat biżżejjed f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Stocrin

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

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

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

- **Mediċini oħrajn użati għal infezzjoni tal-HIV:**
 - inibituri tal-protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir, saquinavir jew fosamprenavir/saquinavir imsahħin b'ritonavir. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew li jibdel id-doża tal-inibituri tal-protease.
 - maraviroc
 - il-pillola ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir ma għandhiex tittiehed ma' Stocrin, sakemm dan ma jkunx rakkomandat mit-tabib tieghek, minħabba li din fiha efavirenz, is-sustanza attiva ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batterjali, inkluż tuberkolożi u kumpless ta' avju mijobatterjum:** clarithromycin, rifabutin, rifampicin. It-tabib tieghek jista' jikkunsidra li jibdel id-doża tieghek jew li jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tieghek jista' jagħtik b'riċetta doża għolja ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (antifungali):**
 - voriconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' voriconazole fid-demmm tieghek u voriconazole jista' jżid l-ammont ta' Stocrin fid-demmm tieghek. Jekk tiehu dawn iż-żewġ mediċini flimkien, id-doża ta' voriconazole għandha tiżdied u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas. Għandek tara dan mat-tabib tieghek l-ewwel.
 - itraconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole fid-demmm tieghek.
 - posaconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' posaconazole fid-demmm tieghek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw il-malarja:**
 - artemether/lumefantrine: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' artemether/lumefantrine fid-demmm tieghek.
 - atovaquone/proguanil: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil fid-demmm tieghek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw konvulżjonijiet/attakki (antikonvulżjonijiet):** carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' antikonvulżant fid-demmm tieghek. Carbamazepine jista' jnaqqas il-probabbiltà li Stocrin jaħdem. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jikkunsidra li jagħtik antikonvulżant differenti.
- **Mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demmm (magħrufin ukoll bħala statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' statini fid-demmm tieghek. It-tabib tieghek jara l-livelli ta' kolesterol tieghek u jikkunsidra jibdilx id-doża tal-istatin tieghek, jekk ikun hemm bżonn.
- **Methadone** (mediċina użata biex tikkura l-vizzju ta' opjati): it-tabib tieghek jista' jirakkomanda kura alternattiva.
- **Sertraline** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni): it-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' sertraline tieghek.

- **Bupropion** (medicina użata biex tikkura d-dipressjoni jew biex tgħinek tieqaf tpejjep): it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn ibiddel id-doża tiegħek ta' bupropion.
- **Diltiazem jew mediċini simili (magħrufin bħala imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li huma mediċini li normalment jintużaw għal pressjoni għolja tad-demm jew problemi tal-qalb):** meta tibda tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Immunosuppressanti bħal cyclosporine, sirolimus, jew tacrolimus** (mediċini użati biex jimpedixxu rifjut ta' trapjant ta' organu): meta tibda jew tieqaf tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jimmonitorja l-livelli tal-immunosuppressant fil-plasma tiegħek mill-qrib u jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħu.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli ta' kontroll tat-twelid, kontraċettivi injettati (per eżempju, Depo-Provera), jew kontraċettivi impjantati (per eżempju, Implanon):** għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera affidabbli (ara Tqala, treddigh u fertilità). Stocrin jista' jaġġmel lill-kontraċettivi ormonali inqas probabbli li jaħdmu. Kien hemm esperjenzi ta' tqala fost nisa li kien qegħdin jiehdu Stocrin filwaqt li kienu qed jużaw kontraċettivi impjantati, għalkemm ma ġiex stabbilit li l-kura ta' Stocrin kien dik li kkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
- **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' warfarin jew ta' acenocoumarol.
- **Estratti ta' *Ginkgo biloba*** (preparazzjoni erbali).
- **Mediċini li jhallu impatt fuq ir-ritmu tal-qalb:**
 - Mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi tar-ritmu tal-qalb bħal flecainide jew metoprolol.
 - Mediċini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni bħal imipramine, amitriptyline jew clomipramine.
 - **Antibijotiċi**, inkluż it-tipi li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni jew imidazole.
- **Metamizole** (medicina użata biex tittratta uġiġ u deni).
- **Praziquantel** (medicina użata biex tittratta infezzjonijiet kkawżati minn dud parassita).

Tqala u treddigh

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tqila jew jekk behsiebek tohroġ tqila. Jekk int tqila, għandek tiegħu Stocrin biss jekk int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li jkun hemm bżonn tiegħu b'mod ċar. Itlob parir mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi medicina.

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

tieghek, it-tabib tieghek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demmi u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tieghek.

It-treddiġ 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 tieghek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Stocrin fih efavirenz u jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-konċentrazzjoni u nġhas.

Jekk inti affettwat, issuqx u tużax għodod jew makkinarju.

Stocrin 30 mg/mL soluzzjoni orali fih benzoic acid

Din il-medicina fiha 1 mg ta' benzoic acid (E210) għal kull mL.

Stocrin 30 mg/mL soluzzjoni orali fiha benzyl alcohol

Din il-medicina fiha benzyl alcohol (E1519) sa 0.816 mg għal kull mL.

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

3. Kif għandek tiehu Stocrin

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tieghek se jagħtik istruzzjonijiet dwar it-tehid tad-doża kif suppost.

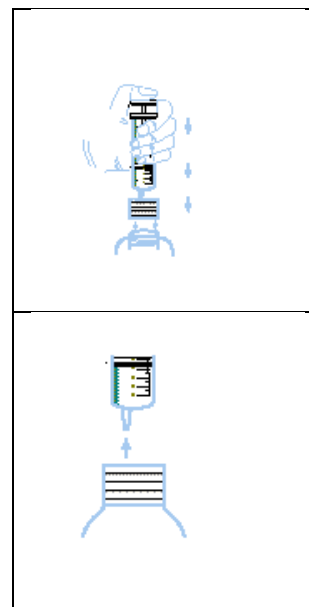
- Id-doża għall-adulti hija ta' 24 mL kuljum.
- Id-doża ta' Stocrin jista' jkollha bżonn tiżdied jew titnaqqas jekk tkun qed tiehu ċerti medicini (ara Medicini oħra u Stocrin).
- Is-soluzzjoni orali ta' Stocrin tista' tittiehed mal-ikel jew mingħajr ikel.

Id-doża ta' Stocrin soluzzjoni orali f'mg mhix l-istess bħal Stocrin pilloli miksijin b'rita.

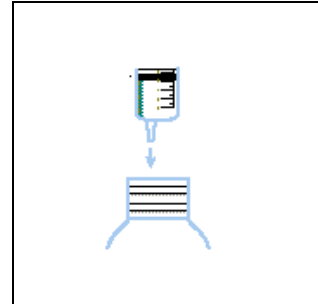
- Stocrin irid jittiehed kuljum.
- Stocrin qatt m'għandu jintuża waħdu biex jikkura l-HIV. Stocrin dejjem għandu jittiehed flimkien ta' medicini oħra anti-HIV.

Id-doża ta' Stocrin soluzzjoni orali trid tiġi ppreparata b'siringa orali li tiġi fil-kartuna.

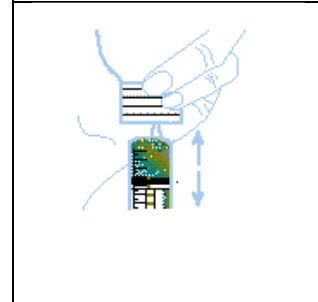
- Meta jintuża l-ewwel darba, l-adapter tal-flixkien irid jitpoġġa fl-għonq tal-flixkun. Biex tagħmel hekk, nehhi l-għatu li ma jinfetax mit-tfal u s-sgħilli tal-fojl. L-adapter tal-flixkun, li diġà huma mwahhal mal-bokka tas-siringa, jista' jiddahhal fl-għonq tal-flixkun u magħfus sew 'l isfel.
- Issepara s-siringa mill-adapter. L-adapter għandu jkun marbut sewwa ma' l-għonq biex l-għatu jista' jitneħħa mingħajr ma dan jinqala'.



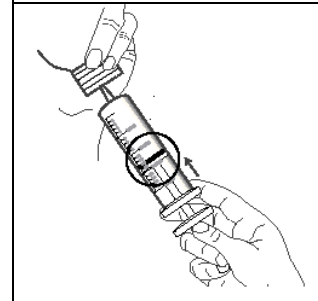
- Bil-flixxun wieqaf, poġġu tarf is-siringa fl-adapter tal-flixxun.



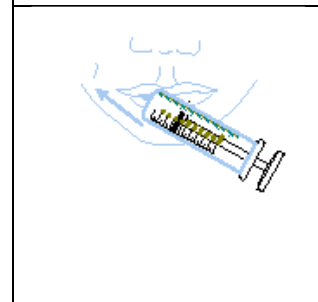
- Dawwar il-flixxun rasu 'l isfel bis-siringa għadha f' postha. Żomm il-flixxun u s-siringa sodi b'id waħda u blid l-oħra iġbed lura l-plaġer f'it lil hinn mill-marka tad-doża li hemm bżonn. Jekk fis-siringa jidhru l-bżiežaq tal-arja, żomm il-flixxun rasu 'l isfel u mbotta bil-mod il-plaġer u ergà iġbdu lura. Irrepeti sakemm ma jkunx hemm bżiežaq tal-arja fis-siringa.



- Biex tkejjel id-doża bir-reqqa, żomm il-flixxun rasu 'l isfel u mbotta l-plaġer 'il ġewwa bil-mod sakemm il-parti ta' fuq tač-čirku l-iswed (it-tarf l-eqreb lejn il-ponta tas-siringa) tasal sad-doża. Dawwar il-flixxun sew u neħhi s-siringa. Imsaħ l-adapter u aghlaq sew bit-tapp.



- Qabel ma tagħti d-doża tas-soluzzjoni orali kun čert/a li l-pazjenti qieghed bil-qieghda dritt jew bil-wieqfa. Dahhal it-traf tas-siringa kemm kemm ġol-ħalq u ppronta lejn il-ħadd. Aghfas il-plaġer bil-mod biex dak li jkun ikollu čans jibla' l-medicina. Tagħfis bil-ghaġla jista' jwassal biex dak li jkun jifga'.



Wara l-użu, halli s-siringa fl-ilma fietel bis-sapun għal mill-inqas minuta. Iġbed l-ilma fietel bis-sapun fis-siringa sakemm tkun mimlija u zvojtaha għal kollox. Irrepeti mill-inqas tliet darbiet. Neħhi l-virga tal-plaġer mill-kanna u laħlaħ sew iż-żewg partijiet fl-ilma fietel tal-vit. Jekk xi partijiet mis-siringa mhumieħ nodfa, irrepeti dawn l-istruzzjonijiet għat-tindif. Halli l-partijiet jinxfu għal kollox qabel ma terġa' tintrema' s-siringa. Tpoġġix is-siringa fil-magni tal-ħasil tal-platti.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

- Id-doża għat-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar hija ta' 24 mL darba kuljum.
- Id-doża għat-tfal li jiżnu anqas minn 40 kg hija kkalkulata skont il-piż tal-ġisem u tittieħed darba kuljum kif muri hawn taħt:

Piż tal-Ġisem kg	Stocrin soluzzjoni orali (30 mg/mL) Doża (mL)	
	3 - < 5 snin	5 snin jew akbar
13 sa < 15	12	9
15 sa < 20	13	10
20 sa < 25	15	12
25 sa < 32.5	17	15
32.5 sa < 40	-	17
≥ 40	-	24

Jekk tiehu Stocrin aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Stocrin

Ipprova taqbiż doża. **Jekk taqbeż doża**, hu d-doża li jmiss kemm jista' jkun malajr, imma tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu. Jekk għandek bżonn l-għajnuna biex tippjana l-aħjar hin għall-medicina tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Stocrin

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Meta tkun qiegħda tiġi kkurata infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli li jingħad jekk xi wħud mill-effetti mhux mixtieqa humiex ikkawżati minn Stocrin jew minn medicini oħrajn li tkun qed tiehu fl-istess hin, jew mill-marda tal-HIV infisha.

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

L-iktar reazzjonijiet mhux mixtieqa li jiġu nnutati, marbuta ma' Stocrin meta jingħata flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV u li ġew irrapportati jinkludu raxx u sintomi marbuta mas-sistema nervuża.

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

Is-sintomi tas-sistema nervuża aktarx li joħorgu meta tibda l-kura, imma generalment jonqsu fl-ewwel ftit ġimgħat. Fi studju wiehed, sintomi fis-sistema nervuża ħafna drabi seħħew wara l-ewwel siegħa sa 3 sigħat wara t-tehid tad-doża. Jekk tkun affettwat, it-tabib tiegħek jista' jissuggerilek li tiehu Stocrin f'hin l-irqad u fuq stonku vojta. Xi pazjenti jkollhom sintomi iktar serji li jistgħu jaffettwaw il-burdata u l-hila li jaħsbu b'mod ċar. Xi pazjenti waslu biex jikkommettu suwiċidju. Dawn il-problemi aktarx li jseħħu iktar fost dawk li għandhom storja medika ta' mard mentali. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu xi sintomi tas-sistema nervuża (eż., konfużjoni, ħsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet [twemmin falz] jew allucinazzjonijiet [tara jew tisma' affarijiet li ħaddiehor ma jarax jew ma jismax])

xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Dejjem għarraf lit-tabib tiegħek mal-ewwel jekk għandek xi wieħed minn dawn is-sintomi jew xi effetti mhux mixtieqa waqt li qed tiegħu Stocrin.

It-tfal li ħadu Stocrin soluzzjoni orali u nelfinavir flimkien ma' mediċini antiretrovirali oħra kellhom dijarrea.

Għid lit-tabib tiegħek jekk tosserva xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

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

- raxx tal-ġilda

Komuni (jaffettwaw utent wieħed sa 10 minn kull 100)

- ħolm mhux normali, diffikultà fil-konċentrazzjoni, sturdament, uġiġħ ta' ras, diffikultà fl-irqad, hedla, problemi bil-koordinazzjoni jew bil-bilanċ
- uġiġħ ta' stonku, dijarrea, thossok ma tiflaħx (nawsja), rimettar
- ħakk
- għeja
- thossok anzjuż/a, thossok imdejjaq/imdejqa

Testijiet jistgħu juru:

- zieda tal-enzimi tal-fwied fid-demmm
- zieda ta' trigliċeridi (xahmijiet) fid-demmm

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

- nervożiżmu, tinsa l-affarijiet, konfużjoni, attakki (aċċessjonijiet), ħsibijiet mhux normali
- viżta mċajpra
- sensazzjoni ta' tidwir jew għelib (vertiġni)
- uġiġħ fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet severi tal-ġilda (ertema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġħ fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- imġiba ta' rabja, tibdil fil-burdati, tara u tisma' affarijiet li mhumiex veru hemm (alluċinazzjonijiet), manija (kundizzjoni mentali kkaratterizzata minn episodji ta' attività eċċessiva, ferħ kbir jew irritabbiltà), paranoja, ħsibijiet ta' suwiċidju, katatonja (kundizzjoni li fiha l-pazjent jispiċċa ma jistax jiċċaqlaq u ma jistax jitkellem għal perjodu ta' żmien)
- tisfir, żarżir jew xi hoss persistenti iehor fil-widnejn
- tregħid
- fwawar

Testijiet jistgħu juru:

- zieda ta' kolesterol fid-demmm

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Stocrin

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

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-flixxkun ta' Stocrin soluzzjoni orali għandu jintuża fi żmien xahar minn meta jinfetaħ għall-ewwel darba.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Stocrin

- Kull mL ta' Stocrin soluzzjoni orali fih 30 mg tas-sustanza attiva efavirenz.
- Is-sustanzi l-oħra huma: medium chain triglycerides, benzoic acid (E210) u toġhma ta' frawli/menta [li fih benzyl alcohol (E1519) u propylene glycol (E1520)].

Kif jidher Stocrin u l-kontenut tal-pakkett

Stocrin 30 mg/mL soluzzjoni orali tiġi fi fliexken ta' 180 mL. Fil-kartuna hemm inkluża siringa orali b'adapter tal-ġhonq tal-flixxkun tat-tip *push-in*.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
2003 PC Haarlem
In-Netherlands

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Stocrin 600 mg pilloli miksija b'rita efavirenz

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin
3. Kif għandek tiehu Stocrin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Stocrin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza

Stocrin, li fih is-sustanza attiva efavirenz, jagħmel parti minn klassi ta' medicini antiretrovirali li jissejhu inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNTRIs). Hija **medicina antiretrovirali li tissielet infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV)** billi tnaqqas l-ammont ta' virus fid-demm. Jintuza minn adulti, adolexxenti u tfal minn 3 snin 'il fuq.

It-tabib tiegħek ordnalek Stocrin għax għandek l-infezzjoni tal-HIV. Meta Stocrin jittiehed flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra, inaqas l-ammont ta' virus fid-demm. Dan se jsaħħalek is-sistema immuni u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin

Tihux Stocrin

- **jekk inti allergiku/a** għal efavirenz jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.
- **jekk għandek mard tal-fwied sever**
- **jekk għandek kondizzjoni tal-qalb, bħal bidliet fir-ritmu tal-qalb jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb, tahbit tal-qalb bil-mod, jew mard tal-qalb sever.**
- jekk xi membru tal-familja tiegħek (ġenituri, nanniet, aħwa) miet f'daqqa minhabba problema tal-qalb jew tweled bi problemi tal-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek livelli għoljin jew baxxi tal-elettroliti bħal potassju jew manjeżju fid-demm tiegħek.
- **jekk bħalissa qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini (ara wkoll "Medicini oħra u Stocrin"):**

- **astemizole jew terfenadine** (użata biex tikkura sintomi allergiċi)
- **bepiridil** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
- **cisapride** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
- **ergot alkaloids** (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jikkuraw l-emikranji u uġiħ ta' ras regolari)
- **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
- **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jikkuraw ċerti kundizzjonijiet mentali)
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju erbali użat biex jikkura dipressjoni u ansjetà)
- **flecainide, metoprolol** (użati biex jikkuraw taħbit tal-qalb irregolari)
- **ċerti antibijotiċi (makrolidi, fluworokinoloni, imidazole)**
- **aġenti antifungali ta' triazole**
- **ċerti kuri kontra l-malarja**
- **methadone** (jintuża biex jikkura dipendenza fuq l-opjati)
- **elbasvir/grazoprevir**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Stocrin

- **Stocrin irid jittiehed ma' mediċini oħra li jaħdmu kontra l-virus tal-HIV.** Jekk Stocrin jinbenda għax il-kura preżenti ma waqqfitx il-virus milli joktor, trid tibda fl-istess hin mediċina oħra li ma kontx qed tieħu qabel.
- Din il-mediċina mhix kura għall-infezzjoni tal-HIV u tista' tkompli tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbuta ma' l-HIV.
- Waqt li qed tieħu Stocrin trid tibqa' taħt il-kura tat-tabib tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
 - **Jekk għandek storja ta' mard mentali,** inkluż dipressjoni, jew ta' abbuż minn sustanzi jew alkoħol. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tħossok imdejjaq/imdejqa, jgħaddulek ħsibijiet ta' suwiċidju jew ikollok ħsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
 - **jekk għandek storja ta' konvulżjonijiet (attakki jew aċċessjonijiet)** jew jekk tkun qed tiġi kkurat/a b'terapija antikonvulsanti bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tieħu xi mediċina minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jara l-livell ta' mediċina antikonvulsanti fid-demm tiegħek sabiex jiżgura li dan ma jkunx affettwat waqt li tkun qed tieħu Stocrin. It-tabib tiegħek jista' jagħtik antikonvulsant differenti.
 - **jekk għandek storja medika ta' mard fil-fwied inkluż epatite kronika attiva.** Pazienti b'epatite B jew Ċ kronika u li huma kkurati b'aġenti antiretrovirali ta' kombinazzjoni għandhom riskju ikbar li jiżviluppaw problemi tal-fwied serji jew li saħansitra jistgħu jkunu ta' theddid għall-ħajja. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet tad-demm sabiex jara kemm ikun qiegħed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek jew jista' jibdillek il-mediċina m'oħra. **Jekk ikollok mard fil-fwied serju, tihux Stocrin** (ara sezzjoni 2, *Tihux Stocrin*).
 - **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali li jissejjah titwil tal-intervall QT.**

- **Ladarba tibda tiehu Stocrin oqghod attent/a ghal:**

- **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm mhux normali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdew fl-ewwel jum jew jumejn tat-trattament u normalment jisparixxu wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimghat.
- **sinjali ta' konfużjoni, hsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet (twemmin falz) jew alluċinazzjonijiet (tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax).** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Jekk tinnota xi sintomu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.
- **kwalunkwe sinjal ta' raxx tal-ġilda.** Jekk tara xi sinjal ta' raxx tal-ġilda b'infafet jew deni, waqqaf Stocrin u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx meta kont qed tiehu NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx bi Stocrin.
- **kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni avvanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun li f'it wara li tibda l-kura kontra l-HIV, isehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li ġew qabel. Huwa maħsub li dan jiġri minħabba li r-rispons immunitarju tal-ġisem jitjieb, u għalhekk il-ġisem jibda jikkumbatti l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, għid mal-ewwel lit-tabib tiegħek.

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

- **problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda fl-għadam li tissejjaħ astjonekrozi (mewt tat-tessut tal-għadam minħabba n-nuqqas ta' demm lejn l-għadam). Xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li jistgħu jwasslu għal din il-marda jinkludu t-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa u indiċi oġġla tal-massa tal-ġisem fost oħrajn. Sinjali ta' ostjonekrozi huma għebusija tal-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Stocrin mhuwiex rakkomandat għal tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 13-il kg għax ma ġiex studjat biżżejjed f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Stocrin

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

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

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

- **Mediċini oħrajn użati għal infezzjoni tal-HIV:**
 - inibituri tal-protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir, saquinavir jew fosamprenavir/saquinavir imsahħin b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew li jibdel id-doża tal-inibituri tal-protease.
 - maraviroc
 - il-pillola ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir ma għandhiex tittiehed ma' Stocrin, sakemm dan ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek, minhabba li din fiha efavirenz, is-sustanza attiva ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batterjali, inkluż tuberkolożi u kumpless ta' avju mijobatterjum: clarithromycin, rifabutin, rifampicin.** It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdel id-doża tiegħek jew li jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jagħtik b'ricetta doża għolja ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (antifungali):**
 - voriconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' voriconazole fid-demmm tiegħek u voriconazole jista' jżid l-ammont ta' Stocrin fid-demmm tiegħek. Jekk tiehu dawn iż-żewġ mediċini flimkien, id-doża ta' voriconazole għandha tiżdied u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas. Għandek tara dan mat-tabib tiegħek l-ewwel.
 - itraconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole fid-demmm tiegħek.
 - posaconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' posaconazole fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw il-malarja:**
 - artemether/lumefantrine: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' artemether/lumefantrine fid-demmm tiegħek.
 - atovaquone/proguanil: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw konvulżjonijiet/attakki (antikonvulżjonijiet):** carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' antikonvulżant fid-demmm tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas il-probabbiltà li Stocrin jaħdem. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkunsidra li jagħtik antikonvulżant differenti.
- **Mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demmm (maghrufin ukoll bħala statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' statini fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jara l-livelli ta' kolesterol tiegħek u jikkunsidra jibdilx id-doża tal-istatin tiegħek, jekk ikun hemm bżonn.
- **Methadone** (mediċina użata biex tikkura l-vizzju ta' opjati): it-tabib tiegħek jista' jirakkomanda kura alternattiva.
- **Sertraline** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' sertraline tiegħek.
- **Bupropion** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni jew biex tgħinek tieqaf tpejjep): it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn ibiddel id-doża tiegħek ta' bupropion.

- **Diltiazem jew mediċini simili (maghrufin bħala imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li huma mediċini li normalment jintużaw għal pressjoni għolja tad-demm jew problemi tal-qalb):** meta tibda tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Immunosuppressanti bħal cyclosporine, sirolimus, jew tacrolimus** (mediċini użati biex jimpedixxu rifjut ta' trapjant ta' organu): meta tibda jew tiegħek tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jimmonitorja l-livelli tal-immunosuppressant fil-plasma tiegħek mill-qrib u jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħu.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli ta' kontroll tat-twelid, kontraċettivi injezzjoni (per eżempju, Depo-Provera), jew kontraċettivi impjantati (per eżempju, Implanon):** għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera affidabbli (ara Tqala, treddigh u fertilità). Stocrin jista' jagħmel lill-kontraċettivi ormonali inqas probabbli li jaħdmu. Kien hemm esperjenzi ta' tqala fost nisa li kien qegħdin jiehdu Stocrin filwaqt li kienu qed jużaw kontraċettivi impjantati, għalkemm ma giex stabbilit li l-kura ta' Stocrin kien dik li kkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
- **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' warfarin jew ta' acenocoumarol.
- **Estratti ta' *Ginkgo biloba*** (preparazzjoni erbali).
- **Mediċini li jhallu impatt fuq ir-ritmu tal-qalb:**
 - **Mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi tar-ritmu tal-qalb** bħal flecainide jew metoprolol.
 - **Mediċini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni** bħal imipramine, amitriptyline jew clomipramine.
 - **Antibijotiċi**, inkluż it-tipi li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni jew imidazole.
- **Metamizole** (medicina użata biex tittratta uġiġħ u deni).
- **Praziquantel** (medicina użata biex tittratta infezzjonijiet kkawżati minn dud parassita).

Stocrin ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tqila jew jekk behsiebek toħroġ tqila. Jekk int tqila, għandek tiegħu Stocrin biss jekk int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li jkun hemm bżonn tiegħu b'mod ċar. Itlob parir mingħand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tiegħu xi medicina.

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

tieghek, it-tabib tieghek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tieghek.

It-treddiġ 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 tieghek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Stocrin fih efavirenz u jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-konċentrazzjoni u nghan.

Jekk inti affettwat, issuqx u tużax għodod jew makkinarju.

Stocrin fih il-lactose f'kull doża ta' kuljum ta' 600 mg

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali. Individwi b'dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jużaw Stocrin soluzzjoni orali, li ma fihix lactose.

Stocrin fih sodium f'doża ta' 600 mg

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 600 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Stocrin

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tieghek se jagħtik istruzzjonijiet dwar it-tehid tad-doża kif suppost.

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

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

- Id-doża għat-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar hija ta' 600 mg darba kuljum.
- Id-doża għat-tfal li jiżnu anqas minn 40 kg hija kkalkulata skont il-piż tal-ġisem u tittiehed darba kuljum kif muri hawn taħt:

Piż tal-Ġisem kg	Stocrin Doża (mg)*
13 sa < 15	200
15 sa < 20	250
20 sa < 25	300
25 sa < 32.5	350
32.5 sa < 40	400

* hemm disponibbli pilloli miksijin b'rita ta' Stocrin 50 mg, 200 mg u 600 mg.

Jekk tiehu Stocrin aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Stocrin

Ipprova taqbiż doża. **Jekk taqbeż doża**, hu d-doża li jmiss kemm jista' jkun malajr, imma tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu. Jekk għandek bżonn l-ghajnuna biex tippjana l-ahjar hin għall-medicina tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Stocrin

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Meta tkun qiegħda tiġi kkurata infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli li jingħad jekk xi whud mill-effetti mhux mixtieqa humiex ikkawżati minn Stocrin jew minn medicini oħrajn li tkun qed tiehu fl-istess hin, jew mill-marda tal-HIV infisha.

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

L-iktar reazzjonijiet mhux mixtieqa li jiġu nnutati, marbuta ma' Stocrin meta jingħata flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV u li ġew irrapportati jinkludu raxx u sintomi marbuta mas-sistema nervuża.

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

Is-sintomi tas-sistema nervuża aktarx li joħorgu meta tibda l-kura, imma ġeneralment jonqsu fl-ewwel ftit ġimgħat. Fi studju wiehed, sintomi fis-sistema nervuża ħafna drabi sehhew wara l-ewwel siegħa sa 3 sigħat wara t-tehid tad-doża. Jekk tkun affettwat, it-tabib tiegħek jista' jissuġġerilek li tiehu Stocrin f'hin l-irqad u fuq stonku vojta. Xi pazjenti jkollhom sintomi iktar serji li jistgħu jaffettwaw il-burdata u l-hila li jaħsbu b'mod ċar. Xi pazjenti waslu biex jikkommettu suwiċidju. Dawn il-problemi aktarx li jseħħu iktar fost dawk li għandhom storja medika ta' mard mentali. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu xi sintomi tas-sistema nervuża (eż., konfużjoni, ħsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet [twemmin falz] jew allucinazzjonijiet [tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax]) xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Dejjem għarraf lit-tabib tiegħek mal-ewwel jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi jew xi effetti mhux mixtieqa waqt li qed tiehu Stocrin.

Ghid lit-tabib tiegħek jekk tosserva xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

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

- raxx tal-ġilda

Komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 100)

- ħolm mhux normali, diffikultà fil-koncentrazzjoni, sturdament, uġiġħ ta' ras, diffikultà fl-irqad, hedla, problemi bil-koordinazzjoni jew bil-bilanċ
- uġiġħ ta' stonku, dijarea, thossok ma tiflaħx (nawsja), rimettar
- ħakk

- gheja
- thossok anzjuż/a, thossok imdejjaq/imdejqa

Testijiet jistgħu juru:

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

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

- nervożizmu, tinsa l-affarijiet, konfużjoni, attakki (aċċessjonijiet), ħsibijiet mhux normali
- viżta mċajpra
- sensazzjoni ta' tidwir jew għelib (vertiġni)
- uġiġh fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet severi tal-ġilda (ertema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġh fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- imġiba ta' rabja, tibdil fil-burdati, tara u tisma' affarijiet li mhumieq veru hemm (allucinazzjonijiet), manija (kundizzjoni mentali kkaratterizzata minn episodji ta' attività eċċessiva, ferħ kbir jew irritabbiltà), paranoja, ħsibijiet ta' suwiċidju, katatonja (kundizzjoni li fiha l-pazjent jispiċċa ma jistax jiċċaqlaq u ma jistax jitkellem għal perjodu ta' żmien)
- tisfir, żarżir jew xi hoss persistenti iehor fil-widnejn
- tregħid
- fwawar

Testijiet jistgħu juru:

- zieda ta' kolesterol fid-demm

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwix elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Stocrin

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Stocrin

- Kull pillola miksija b'rita ta' Stocrin fiha 600 mg tas-sustanza attiva efavirenz.
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma: croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, u magnesium stearate.
- Il-kisja tar-rita fiha: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 400, iron oxide isfar (E172), u xema' tal-carnauba.

Kif jidher Stocrin u l-kontenut tal-pakkett

Stocrin 600 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli fi fliexken ta' 30 pillola

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
2003 PC Haarlem
In-Netherlands

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
Τηλ: + 30-210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0)77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Stocrin 50 mg pilloli miksija b'rita efavirenz

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin
3. Kif għandek tiehu Stocrin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Stocrin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza

Stocrin, li fih is-sustanza attiva efavirenz, jagħmel parti minn klassi ta' medicini antiretrovirali li jissejhu inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNTRIs). Hija **medicina antiretrovirali li tissielet infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV)** billi tnaqqas l-ammont ta' virus fid-dem. Jintuza minn adulti, adolexxenti u tfal minn 3 snin 'il fuq.

It-tabib tiegħek ordnalek Stocrin għax għandek l-infezzjoni tal-HIV. Meta Stocrin jittiehed flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra, inaqas l-ammont ta' virus fid-dem. Dan se jsaħħalek is-sistema immuni u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin

Tihux Stocrin

- **jekk inti allergiku/a** għal efavirenz jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.
- **jekk għandek mard tal-fwied sever**
- **jekk għandek kondizzjoni tal-qalb, bħal bidliet fir-ritmu tal-qalb jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb, tahbit tal-qalb bil-mod, jew mard tal-qalb sever.**
- jekk xi membru tal-familja tiegħek (ġenituri, nanniet, aħwa) miet f'daqqa minhabba problema tal-qalb jew tweled bi problemi tal-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek livelli għoljin jew baxxi tal-elettroliti bħal potassju jew manjeżju fid-dem tiegħek.
- **jekk bħalissa qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini (ara wkoll "Medicini oħra u Stocrin"):**

- **astemizole jew terfenadine** (użata biex tikkura sintomi allergiċi)
- **bepiridil** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
- **cisapride** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
- **ergot alkaloids** (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jikkuraw l-emikranji u uġiġħ ta' ras regolari)
- **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
- **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jikkuraw ċerti kundizzjonijiet mentali)
- **St. John's wort (Hypericum perforatum)** (rimedju erbali użat biex jikkura dipressjoni u ansjetà)
- **flecainide, metoprolol** (użati biex jikkuraw taħbit tal-qalb irregolari)
- **ċerti antibijotiċi (makrolidi, fluworokinoloni, imidazole)**
- **aġenti antifungali ta' triazole**
- **ċerti kuri kontra l-malarja**
- **methadone** (jintuża biex jikkura dipendenza fuq l-opjati)
- **elbasvir/grazoprevir**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Stocrin

- **Stocrin irid jittiehed ma' mediċini oħra li jaħdmu kontra l-virus tal-HIV.** Jekk Stocrin jinbenda għax il-kura preżenti ma waqqfitx il-virus milli joktor, trid tibda fl-istess hin mediċina oħra li ma kontx qed tieħu qabel.
- Din il-mediċina mhix kura għall-infezzjoni tal-HIV u tista' tkompli tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbuta ma' l-HIV.
- Waqt li qed tieħu Stocrin trid tibqa' taħt il-kura tat-tabib tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
 - **Jekk għandek storja ta' mard mentali,** inkluż dipressjoni, jew ta' abbuż minn sustanzi jew alkoħol. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tħossok imdejjaq/imdejqa, jgħaddulek ħsibijiet ta' suwiċidju jew ikollok ħsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
 - **jekk għandek storja ta' konvulżjonijiet (attakki jew aċċessjonijiet)** jew jekk tkun qed tiġi kkurat/a b'terapija antikonvulsanti bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tieħu xi mediċina minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jara l-livell ta' mediċina antikonvulsanti fid-demm tiegħek sabiex jiżgura li dan ma jkunx affettwat waqt li tkun qed tieħu Stocrin. It-tabib tiegħek jista' jagħtik antikonvulsant differenti.
 - **jekk għandek storja medika ta' mard fil-fwied inkluż epatite kronika attiva.** Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u li huma kkurati b'aġenti antiretrovirali ta' kombinazzjoni għandhom riskju ikbar li jiżviluppaw problemi tal-fwied serji jew li saħansitra jistgħu jkunu ta' theddid għall-ħajja. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet tad-demm sabiex jara kemm ikun qiegħed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek jew jista' jibdilnek il-mediċina m'oħra. **Jekk ikollok mard fil-fwied serju, tihux Stocrin** (ara sezzjoni 2, *Tihux Stocrin*).
 - **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali li jissejjah titwil tal-intervall QT.**

- **Ladarba tibda tiehu Stocrin oqghod attent/a ghal:**

- **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm mhux normali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdew fl-ewwel jum jew jumejn tat-trattament u normalment jisparixxu wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimgħat.
- **sinjali ta' konfużjoni, hsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet (twemmin falz) jew alluċinazzjonijiet (tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax).** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Jekk tinnota xi sintomu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.
- **kwalunkwe sinjal ta' raxx tal-ġilda.** Jekk tara xi sinjal ta' raxx tal-ġilda b'infafet jew deni, waqqaf Stocrin u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx meta kont qed tiehu NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx bi Stocrin.
- **kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun li f'tit wara li tibda l-kura kontra l-HIV, isehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li ġew qabel. Huwa maħsub li dan jiġri minhabba li r-rispons immunitarju tal-ġisem jitjieb, u għalhekk il-ġisem jibda jikkumbatti l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, għid mal-ewwel lit-tabib tiegħek.

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

- **problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda fl-għadam li tissejjaħ astjonekrozi (mewt tat-tessut tal-għadam minhabba n-nuqqas ta' demm lejn l-għadam). Xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li jistgħu jwasslu għal din il-marda jinkludu t-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa u indiċi oġġla tal-massa tal-ġisem fost oħrajn. Sinjali ta' ostjonekrozi huma għebusija tal-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Stocrin mhuwiex rakkomandat għal tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 13-il kg għax ma ġiex studjat biżżejjed f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Stocrin

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

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

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

- **Mediċini oħrajn użati għal infezzjoni tal-HIV:**
 - inibituri tal-protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir, saquinavir jew fosamprenavir/saquinavir imsaħħin b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew li jibdel id-doża tal-inibituri tal-protease.
 - maraviroc
 - il-pillola ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir ma għandhiex tittiehed ma' Stocrin, sakemm dan ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek, minhabba li din fiha efavirenz, is-sustanza attiva ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batterjali, inkluż tuberkolożi u kumpless ta' avju mijobatterjum: clarithromycin, rifabutin, rifampicin.** It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdel id-doża tiegħek jew li jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jagħtik b'riċetta doża għolja ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (antifungali):**
 - voriconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' voriconazole fid-demmm tiegħek u voriconazole jista' jżid l-ammont ta' Stocrin fid-demmm tiegħek. Jekk tiehu dawn iż-żewġ mediċini flimkien, id-doża ta' voriconazole għandha tiżdied u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas. Għandek tara dan mat-tabib tiegħek l-ewwel.
 - itraconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole fid-demmm tiegħek.
 - posaconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' posaconazole fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw il-malarja:**
 - artemether/lumefantrine: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' artemether/lumefantrine fid-demmm tiegħek.
 - atovaquone/proguanil: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw konvulżjonijiet/attakki (antikonvulżjonijiet):** carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' antikonvulżant fid-demmm tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas il-probabbiltà li Stocrin jaħdem. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkunsidra li jagħtik antikonvulżant differenti.
- **Mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demmm (maghrufin ukoll bħala statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' statini fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jara l-livelli ta' kolesterol tiegħek u jikkunsidra jibdilx id-doża tal-istatin tiegħek, jekk ikun hemm bżonn.
- **Methadone** (mediċina użata biex tikkura l-vizzju ta' opjati): it-tabib tiegħek jista' jirakkomanda kura alternattiva.
- **Sertraline** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' sertraline tiegħek.
- **Bupropion** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni jew biex tghinek tieqaf tpejjep): it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn ibiddel id-doża tiegħek ta' bupropion.

- **Diltiazem jew mediċini simili (maghrufin bħala imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li huma mediċini li normalment jintużaw għal pressjoni għolja tad-demm jew problemi tal-qalb):** meta tibda tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Immunosuppressanti bħal cyclosporine, sirolimus, jew tacrolimus** (mediċini użati biex jimpedixxu rifjut ta' trapjant ta' organu): meta tibda jew tiegħek tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jimmonitorja l-livelli tal-immunosuppressant fil-plasma tiegħek mill-qrib u jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħu.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli ta' kontroll tat-twelid, kontraċettivi injettati (per eżempju, Depo-Provera), jew kontraċettivi impjantati (per eżempju, Implanon):** għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera affidabbli (ara Tqala, treddigh u fertilità). Stocrin jista' jagħmel lill-kontraċettivi ormonali inqas probabbli li jaħdmu. Kien hemm esperjenzi ta' tqala fost nisa li kien qegħdin jiehdu Stocrin filwaqt li kienu qed jużaw kontraċettivi impjantati, għalkemm ma giex stabbilit li l-kura ta' Stocrin kien dik li kkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
- **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' warfarin jew ta' acenocoumarol.
- **Estratti ta' *Ginkgo biloba*** (preparazzjoni erbali).
- **Mediċini li jhallu impatt fuq ir-ritmu tal-qalb:**
 - **Mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi tar-ritmu tal-qalb** bħal flecainide jew metoprolol.
 - **Mediċini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni** bħal imipramine, amitriptyline jew clomipramine.
 - **Antibijotiċi**, inkluż it-tipi li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni jew imidazole.
- **Metamizole** (medicina użata biex tittratta uġiġħ u deni).
- **Praziquantel** (medicina użata biex tittratta infezzjonijiet kkawżati minn dud parassiti).

Stocrin ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tqila jew jekk behsiebek toħroġ tqila. Jekk int tqila, għandek tiegħu Stocrin biss jekk int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li jkun hemm bżonn tiegħu b'mod ċar. Itlob parir mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiegħu xi medicina.

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

tieghek, it-tabib tieghek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tieghek.

It-treddiġ 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 tieghek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Stocrin fih efavirenz u jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-konċentrazzjoni u nghas.

Jekk inti affettwat, issuqx u tużax għodod jew makkinarju.

Stocrin fih il-lactose f'kull doża ta' kuljum ta' 600 mg

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali. Indivdwi b'dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jużaw Stocrin soluzzjoni orali, li ma fihix lactose.

Stocrin fih sodium f'doża ta' 600 mg

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 600 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Stocrin

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tieghek se jagħtik istruzzjonijiet dwar it-tehid tad-doża kif suppost.

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

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

- Id-doża għat-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar hija ta' 600 mg darba kuljum.
- Id-doża għat-tfal li jiżnu anqas minn 40 kg hija kkalkulata skont il-piż tal-ġisem u tittiehed darba kuljum kif muri hawn taħt:

Piż tal-Ġisem kg	Stocrin Doża (mg)*
13 sa < 15	200
15 sa < 20	250
20 sa < 25	300
25 sa < 32.5	350
32.5 sa < 40	400

* hemm disponibbli pilloli miksijin b'rita ta' Stocrin 50 mg, 200 mg u 600 mg.

Jekk tiehu Stocrin aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq Stocrin ikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-pakkett tal-medicina mieghek sabiex tkun tista' tiddeskrivi faċilment dak li tkun ħadt.

Jekk tinsa tiehu Stocrin

Ipprova taqbiż doża. **Jekk taqbeż doża**, hu d-doża li jmiss kemm jista' jkun malajr, imma tiġi doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu. Jekk għandek bżonn l-għajnuna biex tippjana l-aħjar hin għall-medicina tieghek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Jekk tieqaf tiehu Stocrin

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

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Meta tkun qiegħda tiġi kkurata infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli li jingħad jekk xi wħud mill-effetti mhux mixtieqa humiex ikkawżati minn Stocrin jew minn medicini oħrajn li tkun qed tiehu fl-istess hin, jew mill-marda tal-HIV infisha.

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

L-iktar reazzjonijiet mhux mixtieqa li jiġu nnutati, marbuta ma' Stocrin meta jingħata flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV u li ġew irrapportati jinkludu raxx u sintomi marbuta mas-sistema nervuża.

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

Is-sintomi tas-sistema nervuża aktarx li joħorgu meta tibda l-kura, imma ġeneralment jonqsu fl-ewwel ftit ġimgħat. Fi studju wiehed, sintomi fis-sistema nervuża ħafna drabi seħhew wara l-ewwel siegħa sa 3 siegħat wara t-tehid tad-doża. Jekk tkun affettwat, it-tabib tieghek jista' jissuġġerilek li tiehu Stocrin f'ħin l-irqad u fuq stonku vojta. Xi pazjenti jkollhom sintomi iktar serji li jistgħu jaffettwaw il-burdata u l-hila li jaħsbu b'mod ċar. Xi pazjenti waslu biex jikkommettu suwiċidju. Dawn il-problemi aktarx li jseħħu iktar fost dawk li għandhom storja medika ta' mard mentali. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu xi sintomi tas-sistema nervuża (eż., konfużjoni, ħsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet [twemmin falz] jew allucinazzjonijiet [tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax]) xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Dejjem għarraf lit-tabib tieghek mal-ewwel jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi jew xi effetti mhux mixtieqa waqt li qed tiehu Stocrin.

Għid lit-tabib tieghek jekk tosserva xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

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

- raxx tal-ġilda

Komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 100)

- ħolm mhux normali, diffikultà fil-koncentrazzjoni, sturdament, uġiġħ ta' ras, diffikultà fl-irqad, ħedla, problemi bil-koordinazzjoni jew bil-bilanċ
- uġiġħ ta' stonku, dijarea, thossok ma tiflaħx (nawsja), rimettar
- ħakk

- gheja
- thossok anzjuż/a, thossok imdejjaq/imdejqa

Testijiet jistgħu juru:

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

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

- nervożiżmu, tinsa l-affarijiet, konfużjoni, attackki (aċċessjonijiet), ħsibijiet mhux normali
- viżta mċajpra
- sensazzjoni ta' tidwir jew għelib (vertiġni)
- uġiġħ fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet severi tal-ġilda (ertema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġħ fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- imġiba ta' rabja, tibdil fil-burdati, tara u tisma' affarijiet li mhumie x veru hemm (alluċinazzjonijiet), manija (kundizzjoni mentali kkaratterizzata minn episodji ta' attività eċċessiva, ferħ kbir jew irritabbiltà), paranoja, ħsibijiet ta' suwiċidju, katatonja (kundizzjoni li fiha l-pazjent jispiċċa ma jistax jiċċaqlaq u ma jistax jitkellem għal perjodu ta' żmien)
- tisfir, żarżir jew xi hoss persistenti iehor fil-widnejn
- tregħid
- fwawar

Testijiet jistgħu juru:

- zieda ta' kolesterol fid-demmm

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Stocrin

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Stocrin

- Kull pillola miksija b'rita ta' Stocrin fiha 50 mg tas-sustanza attiva efavirenz.
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma: croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, u magnesium stearate.
- Il-kisja tar-rita fiha: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 400, iron oxide isfar (E172), u xema' tal-carnauba.

Kif jidher Stocrin u l-kontenut tal-pakkett

Stocrin 50 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli fi fliexken ta' 30 pillola

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
2003 PC Haarlem
In-Netherlands

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
 Τηλ: + 30-210 98 97 300
 dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
 Tel: +34 91 321 06 00
 msd_info@merck.com

France

MSD France
 Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
 Tel: + 385 1 6611 333
 croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
 Tel: +353 (0)1 2998700
 medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
 Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
 Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
 medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
 cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
 Tel: +371 67364 224
 msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0) 1 26 044
 dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
 Tel.: +48 22 549 51 00
 msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
 Tel: +351 21 4465700
 inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
 Tel: + 4021 529 29 00
 msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
 Tel: + 386 1 5204201
 msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
 Tel.: +421 2 58282010
 dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
 Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
 info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
 Tel: +46 (0)77 5700488
 medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
 Tel: +353 (0)1 2998700
 medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Stocrin 200 mg pilloli miksija b'rita efavirenz

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

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

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin
3. Kif għandek tiehu Stocrin
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Stocrin
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Stocrin u għalxiex jintuza

Stocrin, li fih is-sustanza attiva efavirenz, jagħmel parti minn klassi ta' medicini antiretrovirali li jissejhu inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase (NNTRIs). Hija **medicina antiretrovirali li tissielet infezzjoni bil-virus tal-immunodeficienza umana (HIV)** billi tnaqqas l-ammont ta' virus fid-demm. Jintuza minn adulti, adolexxenti u tfal minn 3 snin 'il fuq.

It-tabib tiegħek ordnalek Stocrin għax għandek l-infezzjoni tal-HIV. Meta Stocrin jittiehed flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra, inaqas l-ammont ta' virus fid-demm. Dan se jsaħħahlek is-sistema immuni u jnaqqas ir-riskju li tiżviluppa mard assoċjat mal-infezzjoni tal-HIV.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Stocrin

Tihux Stocrin

- **jekk inti allergiku/a** għal efavirenz jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6). Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir.
- **jekk għandek mard tal-fwied sever**
- **jekk għandek kondizzjoni tal-qalb, bħal bidliet fir-ritmu tal-qalb jew fir-rata tat-tahbit tal-qalb, tahbit tal-qalb bil-mod, jew mard tal-qalb sever.**
- jekk xi membru tal-familja tiegħek (genituri, nanniet, ahwa) miet f'daqqa minhabba problema tal-qalb jew tweled bi problemi tal-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek livelli għoljin jew baxxi tal-elettroliti bħal potassju jew manjeżju fid-demm tiegħek.
- **jekk bħalissa qed tiehu xi wahda minn dawn il-medicini (ara wkoll "Medicini oħra u Stocrin"):**

- **astemizole jew terfenadine** (użata biex tikkura sintomi allergiċi)
- **bepiridil** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
- **cisapride** (użata biex tikkura ħruq fl-istonku)
- **ergot alkaloids** (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jikkuraw l-emikranji u uġiħ ta' ras regolari)
- **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
- **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jikkuraw ċerti kundizzjonijiet mentali)
- **St. John's wort** (*Hypericum perforatum*) (rimedju erbali użat biex jikkura dipressjoni u ansjetà)
- **flecainide, metoprolol** (użati biex jikkuraw taħbit tal-qalb irregolari)
- **ċerti antibijotiċi (makrolidi, fluworokinoloni, imidazole)**
- **aġenti antifungali ta' triazole**
- **ċerti kuri kontra l-malarja**
- **methadone** (jintuża biex jikkura dipendenza fuq l-opjati)
- **elbasvir/grazoprevir**

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tieħu Stocrin

- **Stocrin irid jittiehed ma' mediċini oħra li jaħdmu kontra l-virus tal-HIV.** Jekk Stocrin jinbenda għax il-kura preżenti ma waqqfitx il-virus milli joktor, trid tibda fl-istess hin mediċina oħra li ma kontx qed tieħu qabel.
- Din il-mediċina mhix kura għall-infezzjoni tal-HIV u tista' tkompli tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbuta ma' l-HIV.
- Waqt li qed tieħu Stocrin trid tibqa' taħt il-kura tat-tabib tiegħek.
- **Għid lit-tabib tiegħek:**
 - **Jekk għandek storja ta' mard mentali,** inkluż dipressjoni, jew ta' abbuż minn sustanzi jew alkoħol. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tħossok imdejjaq/imdejqa, jgħaddulek ħsibijiet ta' suwiċidju jew ikollok ħsibijiet strambi (ara sezzjoni 4, *Effetti sekondarji possibbli*).
 - **jekk għandek storja ta' konvulżjonijiet (attakki jew aċċessjonijiet)** jew jekk tkun qed tiġi kkurat/a b'terapija antikonvulsanti bħal carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Jekk qed tieħu xi mediċina minn dawn, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn li jara l-livell ta' mediċina antikonvulsanti fid-demm tiegħek sabiex jiżgura li dan ma jkunx affettwat waqt li tkun qed tieħu Stocrin. It-tabib tiegħek jista' jagħtik antikonvulsant differenti.
 - **jekk għandek storja medika ta' mard fil-fwied inkluż epatite kronika attiva.** Pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika u li huma kkurati b'aġenti antiretrovirali ta' kombinazzjoni għandhom riskju ikbar li jiżviluppaw problemi tal-fwied serji jew li saħansitra jistgħu jkunu ta' theddid għall-ħajja. It-tabib tiegħek jista' jwettaq testijiet tad-demm sabiex jara kemm ikun qiegħed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek jew jista' jibdillek il-mediċina m'oħra. **Jekk ikollok mard fil-fwied serju, tihux Stocrin** (ara sezzjoni 2, *Tihux Stocrin*).
 - **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali li jissejjah titwil tal-intervall QT.**

- **Ladarba tibda tiehu Stocrin oqghod attent/a ghal:**

- **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm mhux normali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdew fl-ewwel jum jew jumejn tat-trattament u normalment jisparixxu wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimghat.
- **sinjali ta' konfużjoni, hsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet (twemmin falz) jew alluċinazzjonijiet (tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax).** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jseħħu xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Jekk tinnota xi sintomu, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.
- **kwalunkwe sinjal ta' raxx tal-ġilda.** Jekk tara xi sinjal ta' raxx tal-ġilda b'infafet jew deni, waqqaf Stocrin u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx meta kont qed tiehu NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx bi Stocrin.
- **kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun li f'tit wara li tibda l-kura kontra l-HIV, isehħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li ġew qabel. Huwa maħsub li dan jiġri minħabba li r-rispons immunitarju tal-ġisem jitjieb, u għalhekk il-ġisem jibda jikkumbatti l-infezzjonijiet li setgħu kienu hemm mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinnota xi sintomi ta' infezzjoni, għid mal-ewwel lit-tabib tiegħek.

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

- **problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jieħdu terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda fl-għadam li tissejjaħ astjonekrozi (mewt tat-tessut tal-għadam minħabba n-nuqqas ta' demm lejn l-għadam). Xi wħud mill-ħafna fatturi ta' riskju li jistgħu jwasslu għal din il-marda jinkludu t-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, użu ta' kortikosteroidi, konsum tal-alkoħol, immunosoppressjoni severa u indiċi oġhla tal-massa tal-ġisem fost oħrajn. Sinjali ta' ostjonekrozi huma għebusija tal-ġogi, uġiġħ (speċjalment tal-ġenb, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinnota xi sintomu minn dawn jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek.

Tfal u adolexxenti

Stocrin mhuwiex rakkomandat għal tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 13-il kg għax ma ġiex studjat biżżejjed f'dawn il-pazjenti.

Mediċini oħra u Stocrin

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

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

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

- **Mediċini oħrajn użati għal infezzjoni tal-HIV:**
 - inibituri tal-protease: darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, atazanavir, saquinavir jew fosamprenavir/saquinavir imsahħin b'ritonavir. It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jagħtik mediċina alternattiva jew li jibdel id-doża tal-inibituri tal-protease.
 - maraviroc
 - il-pillola ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir ma għandhiex tittiehed ma' Stocrin, sakemm dan ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek, minhabba li din fiha efavirenz, is-sustanza attiva ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** boceprevir, telaprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, glecaprevir/pibrentasvir u sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batterjali, inkluż tuberkolożi u kumpless ta' avju mijobatterjum: clarithromycin, rifabutin, rifampicin.** It-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jibdel id-doża tiegħek jew li jagħtik antibijotiku alternattiv. Barra minn hekk, it-tabib tiegħek jista' jagħtik b'ricetta doża għolja ta' Stocrin.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (antifungali):**
 - voriconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' voriconazole fid-demmm tiegħek u voriconazole jista' jżid l-ammont ta' Stocrin fid-demmm tiegħek. Jekk tiehu dawn iż-żewġ mediċini flimkien, id-doża ta' voriconazole għandha tiżdied u d-doża ta' efavirenz għandha titnaqqas. Għandek tara dan mat-tabib tiegħek l-ewwel.
 - itraconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole fid-demmm tiegħek.
 - posaconazole. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' posaconazole fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw il-malarja:**
 - artemether/lumefantrine: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' artemether/lumefantrine fid-demmm tiegħek.
 - atovaquone/proguanil: Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil fid-demmm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw konvulżjonijiet/attakki (antikonvulżjonijiet):** carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' antikonvulżant fid-demmm tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas il-probabbiltà li Stocrin jaħdem. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkunsidra li jagħtik antikonvulżant differenti.
- **Mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demmm (maghrufin ukoll bhala statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Stocrin jista' jnaqqas l-ammont ta' statini fid-demmm tiegħek. It-tabib tiegħek jara l-livelli ta' kolesterol tiegħek u jikkunsidra jibdilx id-doża tal-istatin tiegħek, jekk ikun hemm bżonn.
- **Methadone** (mediċina użata biex tikkura l-vizzju ta' opjati): it-tabib tiegħek jista' jirakkomanda kura alternattiva.
- **Sertraline** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jibdel id-doża ta' sertraline tiegħek.
- **Bupropion** (mediċina użata biex tikkura d-dipressjoni jew biex tghinek tieqaf tpejjep): it-tabib tiegħek għandu mnejn ikollu bżonn ibiddel id-doża tiegħek ta' bupropion.

- **Diltiazem jew mediċini simili (maghrufin bħala imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li huma mediċini li normalment jintużaw għal pressjoni għolja tad-demm jew problemi tal-qalb):** meta tibda tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek tal-imblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
- **Immunosuppressanti bħal cyclosporine, sirolimus, jew tacrolimus** (mediċini użati biex jimpedixxu rifjut ta' trapjant ta' organu): meta tibda jew tiegħek tiegħu Stocrin, it-tabib tiegħek jimmonitorja l-livelli tal-immunosuppressant fil-plasma tiegħek mill-qrib u jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħu.
- **Kontraċettivi ormonali, bħal pilloli ta' kontroll tat-twelid, kontraċettivi injezzjoni (per eżempju, Depo-Provera), jew kontraċettivi impjantati (per eżempju, Implanon):** għandek tuża wkoll metodu ta' kontraċezzjoni barriera affidabbli (ara Tqala, treddigh u fertilità). Stocrin jista' jagħmel lill-kontraċettivi ormonali inqas probabbli li jaħdmu. Kien hemm esperjenzi ta' tqala fost nisa li kien qegħdin jiehdu Stocrin filwaqt li kienu qed jużaw kontraċettivi impjantati, għalkemm ma giex stabbilit li l-kura ta' Stocrin kien dik li kkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
- **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex inaqqsu t-tagħqid tad-demm): it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek ta' warfarin jew ta' acenocoumarol.
- **Estratti ta' *Ginkgo biloba*** (preparazzjoni erbali).
- **Mediċini li jhallu impatt fuq ir-ritmu tal-qalb:**
 - **Mediċini li jintużaw biex jikkuraw problemi tar-ritmu tal-qalb** bħal flecainide jew metoprolol.
 - **Mediċini li jintużaw biex jikkuraw id-dipressjoni** bħal imipramine, amitriptyline jew clomipramine.
 - **Antibijotiċi**, inkluż it-tipi li ġejjin: makrolidi, fluworokinoloni jew imidazole.
- **Metamizole** (medicina użata biex tittratta uġiġħ u deni).
- **Praziquantel** (medicina użata biex tittratta infezzjonijiet kkawżati minn dud parassiti).

Stocrin ma' ikel u xorb

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

Tqala u treddigh

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

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

Għid lit-tabib tiegħek jekk int tqila jew jekk beħsiebek toħroġ tqila. Jekk int tqila, għandek tiegħu Stocrin biss jekk int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li jkun hemm bżonn tiegħu b'mod ċar. Itlob parir mingħand it-tabib jew l-ispiżjar tiegħek qabel tiegħu xi medicina.

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

tieghek, it-tabib tieghek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demmi u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tieghek.

It-treddiġ 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 tieghek minnufih.

Sewqan u thaddim ta' magni

Stocrin fih efavirenz u jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-konċentrazzjoni u nghas.

Jekk inti affettwat, issuqx u tużax għodod jew makkinarju.

Stocrin fih il-lactose f'kull doża ta' kuljum ta' 600 mg

Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tieghek qabel tiehu dan il-prodott mediċinali. Individwi b'dawn il-kondizzjonijiet jistgħu jużaw Stocrin soluzzjoni orali, li ma fihix lactose.

Stocrin fih sodium f'doża ta' 600 mg

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża ta' 600 mg, jiġifieri essenzjalment 'hieles missodium'.

3. Kif għandek tiehu Stocrin

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tieghek se jagħtik istruzzjonijiet dwar it-teħid tad-doża kif suppost.

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

Użu fit-tfal u fl-adolexxenti

- Id-doża għat-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar hija ta' 600 mg darba kuljum.
- Id-doża għat-tfal li jiżnu anqas minn 40 kg hija kkalkulata skont il-piż tal-ġisem u tittiehed darba kuljum kif muri hawn taħt:

Piż tal-Ġisem kg	Stocrin Doża (mg)*
13 sa < 15	200
15 sa < 20	250
20 sa < 25	300
25 sa < 32.5	350
32.5 sa < 40	400

* hemm disponibbli pilloli miksijin b'rita ta' Stocrin 50 mg, 200 mg u 600 mg.

Jekk tiehu Stocrin aktar milli suppost

Jekk tiehu wisq Stocrin ikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-pakkett tal-medicina mieghek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment dak li tkun haadt.

Jekk tinsa tiehu Stocrin

Ipprova taqbiż doża. **Jekk taqbeż doża**, hu d-doża li jmiss kemm jista' jkun malajr, imma tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li tkun insejt tiehu. Jekk għandek bżonn l-ghajnuna biex tippjana l-ahjar hin għall-medicina tieghek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

Jekk tieqaf tiehu Stocrin

Meta l-hażna tieghek ta' Stocrin tibda tonqos, gib iktar mit-tabib jew spizjar tieghek. Dan importanti ħafna billi l-ammont ta' virus jista' jibda jikber jekk il-medicina titwaqqaf anke għal żmien qasir. Imbagħad il-virus jista' jsir iktar iebes biex tikkurah.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Meta tkun qiegħda tiġi kkurata infezzjoni tal-HIV, mhux dejjem ikun possibbli li jingħad jekk xi whud mill-effetti mhux mixtieqa humiex ikkawżati minn Stocrin jew minn medicini oħrajn li tkun qed tiehu fl-istess hin, jew mill-marda tal-HIV infisha.

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

L-iktar reazzjonijiet mhux mixtieqa li jiġu nnutati, marbuta ma' Stocrin meta jingħata flimkien ma' medicini oħra ta' kontra l-HIV u li ġew irrapportati jinkludu raxx u sintomi marbuta mas-sistema nervuża.

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

Is-sintomi tas-sistema nervuża aktarx li joħorgu meta tibda l-kura, imma ġeneralment jonqsu fl-ewwel ftit ġimgħat. Fi studju wiehed, sintomi fis-sistema nervuża ħafna drabi sehhew wara l-ewwel siegħa sa 3 siegħat wara t-tehid tad-doża. Jekk tkun affettwat, it-tabib tieghek jista' jissuġġerilek li tiehu Stocrin f'hin l-irqad u fuq stonku vojta. Xi pazjenti jkollhom sintomi iktar serji li jistgħu jaffettwaw il-burdata u l-hila li jaħsbu b'mod ċar. Xi pazjenti waslu biex jikkommettu suwiċidju. Dawn il-problemi aktarx li jseħħu iktar fost dawk li għandhom storja medika ta' mard mentali. Barra minn hekk, jistgħu jseħħu xi sintomi tas-sistema nervuża (eż., konfużjoni, ħsibijiet u moviment fiżiku bil-mod, u delużjonijiet [twemmin falz] jew allucinazzjonijiet [tara jew tisma' affarijiet li haddiehor ma jarax jew ma jismax]) xhur sa snin wara l-bidu ta' terapija bi Stocrin. Dejjem għarraf lit-tabib tieghek mal-ewwel jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi jew xi effetti mhux mixtieqa waqt li qed tiehu Stocrin.

Għid lit-tabib tieghek jekk tosserva xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

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

- raxx tal-ġilda

Komuni (jaffettwaw utent wiehed sa 10 minn kull 100)

- ħolm mhux normali, diffikultà fil-koncentrazzjoni, sturdament, uġiġħ ta' ras, diffikultà fl-irqad, hedla, problemi bil-koordinazzjoni jew bil-bilanċ
- uġiġħ ta' stonku, dijarea, thossok ma tiflaħx (nawsja), rimettar
- ħakk

- gheja
- thossok anzjuż/a, thossok imdejjaq/imdejqa

Testijiet jistgħu juru:

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

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

- nervożiżmu, tinsa l-affarijiet, konfużjoni, attakki (aċċessjonijiet), ħsibijiet mhux normali
- viżta mċajpra
- sensazzjoni ta' tidwir jew għelib (vertiġni)
- uġiġh fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-frixa
- reazzjoni allergika (sensittività eċċessiva) li tista' tikkawża reazzjonijiet severi tal-ġilda (ertema multiforme, is-sindromu ta' Stevens-Johnson)
- ġilda jew għajnejn sofor, ħakk, jew uġiġh fl-istonku kkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- imġiba ta' rabja, tibdil fil-burdati, tara u tisma' affarijiet li mhumie x veru hemm (alluċinazzjonijiet), manija (kundizzjoni mentali kkaratterizzata minn episodji ta' attività eċċessiva, ferħ kbir jew irritabbiltà), paranoja, ħsibijiet ta' suwiċidju, katatonja (kundizzjoni li fiha l-pazjent jispiċċa ma jistax jiċċaqlaq u ma jistax jitkellem għal perjodu ta' żmien)
- tisfir, żarżir jew xi hoss persistenti iehor fil-widnejn
- tregħid
- fwawar

Testijiet jistgħu juru:

- zieda ta' kolesterol fid-demm

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

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Stocrin

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

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Stocrin

- Kull pillola miksija b'rita ta' Stocrin fiha 200 mg tas-sustanza attiva efavirenz.
- Is-sustanzi l-oħra fil-qalba tal-pillola huma: croscarmellose sodium, microcrystalline cellulose, sodium laurilsulfate, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, u magnesium stearate.
- Il-kisja tar-rita fiha: hypromellose (E464), titanium dioxide (E171), macrogol 400, iron oxide isfar (E172), u xema' tal-carnauba.

Kif jidher Stocrin u l-kontenut tal-pakkett

Stocrin 200 mg pilloli miksija b'rita huma disponibbli fi fliexken ta' 90 pillola

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
Postbus 581
2003 PC Haarlem
In-Netherlands

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

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

• Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +361 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44 82 40 00
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 0)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E
 Τηλ: + 30-210 98 97 300
 dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
 Tel: +34 91 321 06 00
 msd_info@merck.com

France

MSD France
 Tél: + 33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
 Tel: + 385 1 6611 333
 croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
 Tel: +353 (0)1 2998700
 medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
 Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
 Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
 medicalinformation.it@msd.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
 Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
 cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
 Tel: +371 67364 224
 msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
 Tel: +43 (0) 1 26 044
 dpoc_austria@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
 Tel.: +48 22 549 51 00
 msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
 Tel: +351 21 4465700
 inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
 Tel: + 4021 529 29 00
 msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
 Tel: + 386 1 5204201
 msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
 Tel.: +421 2 58282010
 dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
 Puh/Tel: +358 (0) 9 804650
 info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
 Tel: +46 (0)77 5700488
 medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
 Tel: +353 (0)1 2998700
 medinfoNI@msd.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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