

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

### Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull pillola miksija b'rita fiha 9.98 mg lactose (b lactmonohydrate).

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

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pillola miksija b'rita ta' lewn isfar forma ta' kapsula bil-kelma "Teva" mnaqqxa fuq naħa waħda u "7541" fuq in-naħa l-oħra

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

Efavirenz ma ġiex studjat b'mod adegwat f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV, u speċifikament pazjenti b'għadd CD4 < 50 ċellula/mm<sup>3</sup>, jew wara li jkunu fallew kuri li jkun fihom l-impeditur ta' protease (PI). Ghalkemm il-reżistenza msallba ta' efavirenz ma' PIs ma ġietx dokumentata, fil-preżent m'hemm biżżejjed tagħrif dwar l-effikaċja tal-użu tal-kura kombinata bbażata fuq PI wara li jkunu fallew il-kuri li fihom efavirenz.

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 oħra antiretrovirali (ara sezzjoni 4.5).

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

#### *Adulti u adoloxenti 'l fuq minn 40 kg*

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.

Il-pilloli miksija efavirenz mhumiex tajbin għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg. Formulazzjonijiet oħra huma disponibbli għal dawn il-pazjenti.

### *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).

### Popolazzjonijiet speċjali

#### *Indeboliment tal-kliewi*

Il-farmakokinetika ta' efavirenz għadha ma' gietx studjata f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliewi; madankollu, anqas minn 1 % tad-doża ta' efavirenz titneħħa mhux mibdula fl-awrina, għalhekk l-impatt ta' indeboliment tal-kliewi 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).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

Huwa rakkomandat li efavirenz jittiehed fuq stonku vojta. Il-konċentrazzjonijiet oġhla ta' efavirenz li ġew osservati wara l-għoti ta' efavirenz mal-ikel jistgħu jwasslu għal zieda fil-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

## **4.3 Kontra-indikazzjonijiet**

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

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

L-għoti flimkien ma' terfenadine, astemizole, cisapride, midazolam, triazolam, pimozide, bepridil, jew ergot alkaloids (nghiđu aħna, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylegonovine) billi l-kompetizzjoni għal CYP3A4 minn efavirenz jista' jwassal biex jimpedixxi l-metabolizmu u johlq il-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji u/jew ta' theddida għall-ħajja. [nghiđu aħna, aritmiji kardijaċi, rqađ fit-tul jew dipressjoni respiratorja] (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ma' elbasvir (EBR) u grazoprevir (GZR) minħabba l-potenzjal għal tnaqqis sinifikanti fil-konċentrazzjonijiet ta' EBR u GZR fil-plażma (ara sezzjoni 4.5).

M'għandhomx jintużaw preparazzjonijiet ta' ħxejjex li fihom il-fexfiex tar-raba' (*Hypericum perforatum*) minħabba li jgħaddi ir-riskju ta' konċentrazzjonijiet imnaqqa fil-plażma u ta' effetti kliniċi mnaqqa 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 porzjon imnaqqa tal-ħruġ mill-ventriklju tax-xellug.
- disturbi severi tal-bilanċ tal-elettroliti eż. ipokalimja jew ipomanjesimja.

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

Dawn il-mediċini jinkludu:

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

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

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

L-għoti flimkien ta' efavirenz mal-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' sofosbuvir/velpatasvir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti konkomitanti ta' velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz jista' jnaqqas b'mod sinifikanti l-koncentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma, li jwassal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku. 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 għall-Karatteristiċi tal-Prodott fil-Qosor korrispondenti.

Jekk xi prodott mediċinali antiretrovirali f'kura kombinata jitwaqqaf minhabba sospett ta' intolleranza, għandha titqies bis-serjeta` l-possibilita` li jitwaqqfu flimkien il-prodotti mediċinali kollha antiretrovirali. Il-prodotti mediċinali antiretrovirali għandhom jerggħu jibdew jittieħdu fl-istess hin ladarba s-sintomi tal-intolleranza jgħaddu. Mhux ta' min isiru terapija mhux kontinwa b'mediċina waħda u l-introduzzjoni mill-ġdid f'sekwenza ta' aġenti antiretrovirali minhabba r-riskju ikbar tassezzjoni ta' virus reżistenti.

#### Raxx

Ġie rraportat raxx minn hafif sa moderat fi studju kliniċi b'efavirenz, u s-soltu jgħaddi mattkomplija tat-terapija. Anti-istaminiċi u/jew kortikosteroidi xierqa jistgħu itejbu t-tollerabilita` u jgħinu biex ir-raxx jgħaddi iktar malajr. Ġie rraportat raxx qawwi marbut ma' nfafet, tqaxxir umdu tal-ġilda u ulċeri f'inqas minn 1% mill-pazjenti kkurati b'efavirenz. L-incidenza ta' eritema multiforme jew issindromu ta' Stevens-Johnson kien ta' bejn wieħed u ieħor 1%. Efavirenz għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw raxx qawwi marbut ta' nfafet, tqaxxir tal-ġilda, involvement tal-mukozi jew deni. Jekk titwaqqaf it-terapija b'efavirenz, għandha titqies il-possibilita` 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-hajja (eż. Sindrome ta' Stevens-Johnson) waqt li kienu qed jieħdu NNRTI ieħor.

## Sintomi psikjatriċi

F'pazjenti kkurati b'efavirenz ġew irrapurtati 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, imġieba 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-possibiltà li dawn is-sintomi huma marbuta ma' l-użu ta' efavirenz, u jekk iva, biex jiġi determinat jekk ir-riskju 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' rqaq, ngħas, diffikultà ta' koncentrazzjoni 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 jibdeu waqt l-ewwel jum jew jumejn tal-kura u ġeneralment jgħaddu wara lewwel ġimgħatejn sa 4 ġimgħat. Il-pazjenti għandhom ikunu nformati 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.

## Aċċessjonijiet

Ġew osservati konvulżjonijiet f'pazjenti adulti u pedjatriċi li kienu qed jieħdu efavirenz, ġeneralment meta diġà kien hemm storja medika ta' aċċessjonijiet. Għal pazjenti li qed jirċievu fl-istess ħin prodotti mediċinali antikonvulżivi li jiġu metabolizzati primarjament fil-fwied, bħal phenytoin, carbamazepine u phenobarbital, jista' jkun hemm bżonn li l-livelli tagħhom fil-plażma jkun monitorjat. Fi studju dwar interazzjoni bejn il-mediċini, il-koncentrazzjonijiet ta' carbamazepine fil-plażma tnaqqsu meta carbamazepine ingħata flimkien ma' efavirenz (ara sezzjoni 4.5). Trid issir attenzjoni ma' kull 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 titwil tal-QTc (ara s-sezzjonijiet 4.5 u 5.1).

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

## Effett tal-ikel

L- għoti ta' efavirenz ma' l-ikel jista' jkabbar l-esponiment għal efavirenz (ara sezzjoni 5.2) u jista' jwassal għal żieda fil-frekwenza ta' effetti mhux mixtieqa. Huwa rakkomandat li efavirenz jittiehed fuq stonku vojta, preferibbilment qabel l-irqad.

## Sindromu tar-Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV b' deficijenza immunitarja qawwija meta jibdeu 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 jihraxu. 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 tibda l-kura. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jsejnhu fl-isfond ta' riattivazzjoni immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsejnhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

### Parametri tal-piż u metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem jistgħu jiżdiedu matul it-terapija antiretrovirali. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effetti 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-demem, 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 oġhla tal-massa tal-ġisem), ġew irrapportati 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 wġieġh jew ebusija fil-ġogi, jew diffikultà fiċ-ċaqlieg.

### 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 wieħed jistabbilixxi jekk huwiex meħtieġ aġġustament fid-doża. Minħabba l-metaboliżmu estensiv ta' efavirenz li hu medjat minn cytochrome P450, u minħabba lesperjenza klinika limitata f'pazjenti b'mard kroniku fil-fwied, għandu jkun hemm kawtela meta wieħed jagħti efavirenz lil pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati sew għal reazzjonijiet avversi marbuta mal-medicina, speċjalment għal sintomi tassistema nervuża. Għandhom isiru testijiet fil-laboratorju perjodikament biex jiġi evalwat il-mard tagħhom fil-fwied (ara sezzjoni 4.2).

Is-sigurta' 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 jahdem tajjeb minn qabel inkluż b'epatite attiva kronika għandhom frekwenza ikbar ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija antiretrovirali kombinata u għandhom jiġi 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' tossiċita' 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' tossiċita' fil-fwied, huwa irrakkomandat 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-urina 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 anzjani li ġew evalwati fi studji kliniċi biex jiġi determinat jekk jirrispondux b'mod differenti minn pazjenti iżgħar.

#### *Popolazzjoni pedjatrika*

Efavirenz Teva pilloli miksija b'rita mhumiex xierqa għal tfal b'età ta' inqas minn 3 snin jew li jiżnu inqas minn 40 kg.

Ġie rrapurtat raxx f'26 minn 59 minn 182 tifel u tifla (32%) li ġew ikkurati b'efavirenz, u kien qawwi f'sitt pazjenti. Fit-tfal jista' jitqies l-użu ta' anti-istaminiċi xierqa bħala prevenzjoni qabel ma tinbeda l-kura b'efavirenz.

#### Eċċipjenti

##### *Lactose*

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu dan il-prodott mediċinali.

##### *Sodium*

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

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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 iżid 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 kontraindikant (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' estratti ta' *Ginkgo biloba* mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

#### *Mediċini li Jtawlu l-QT*

Efavirenz huwa kontraindikant mal-użu konkomitanti ta' mediċini (dawn jistgħu jikkawżaw intervall tal-QTc imtawwal u Torsade de Pointes) bħal: antiarritmiċi ta' klassijiet IA u IIA, newrolettici u aġenti antidepressanti, ċerti antibijotiċi li jinkludu xi aġentii tal-klassijiet li ġejjin: makrolidi, *fluoroquinolones*, imidazole, u aġenti antifungali triazole, ċerti antistamini 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.

## Kontra-indikazzjonijiet tal-użu simultanju

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

### *Elbasvir/grazoprevir*

L-għoti konkomitanti ta' efavirenz ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontra-indikat għax jista' jwassal għal telf tar-rispons viroloġiku għal elbasvir/grazoprevir. Dan it-telf jiġri minħabba tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma kkawżat minn induzzjoni ta' CYP3A4 (ara sezzjoni 4.3).

### *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-indikat. 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 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-effetti ta' induzzjoni ta' *St. John's wort* jistgħu jibqgħu preżenti għal mill-inqas ġimagħtejn wara l-waqfien tat-trattament (ara sezzjoni 4.3).

## Interazzjonijiet oħra

L-interazzjonijiet bejn efavirenz u l-inibituri protease, sustanzi antiretrovirali li mhumiex inibituri protease u prodotti mediċinali oħra li mhumiex anti-retrovirali huma elenkati f' Tabella 1 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% jiġu muriġa fil-parentesi. L-istudji saru fuq individwi b' saħħithom sakemm mhux innotat mod ieħor.

Tabella 1: Interazzjonijiet fl-adulti bejn efavirenz u prodotti mediċinali oħra

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-medicina Bidla percentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-għoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
<b>ANTI-INFETTIVI</b>		
<b>Antivirali tal-HIV</b>		
<b>Inibituri protease (PI)</b>		
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 <sub>max</sub> : ↑ 17%* (↑ 8 sa ↑ 27) C <sub>min</sub> : ↓ 42%* (↓ 31 sa ↓ 51)	L-għoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atazanavir/ritonavir mhuwiex rakkomandat. Jekk l-għoti 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 <sub>max</sub> : ↔*/** (↓ 5 sa ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 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 <sub>min</sub> jista' jkollu	



Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli <sup>a</sup> (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	impatt negattiv fuq l-effikaċja ta' atazanavir. ** abbaži ta' tqabbil storiku	
Darunavir/ritonavir/Efavirenz (300 mg darbtejn kuljum*/100 mg darbtejn kuljum/600 mg darba kuljum) *doži inqas minn dawk rakkomandati, sejbiet simili huma mistennija b'doži rakkomandati	Darunavir: AUC : ↓ 13% C <sub>min</sub> : ↓ 31% C <sub>max</sub> : ↓ 15% (induzzjoni ta' CYP3A4) Efavirenz: AUC : ↑21% C <sub>min</sub> : ↑17% C <sub>max</sub> : ↑ 15% (inibizzjoni ta' CYP3A4)	Efavirenz flimkien ma' darunavir/ritonavir 800/100 mg darba kuljum jista' jwassal għal C <sub>min</sub> 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 ilkombinazzjoni 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) Fosamprenavir/Nelfinavir/Efavirenz Fosamprenavir/Saquinavir/Efavirenz	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.  L-interazzjoni ma' ġietx studjata  L-interazzjoni ma' ġietx studjata	Ebda aġġustament fid-doża għallebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.  M'hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal xi prodott mediċinali minn dawn. Mhux rakkomandat minhabba li lespozizzjoni għaž-żewġ PIs hija mistennija li tkun ferm inqas.
Indinavir/Efavirenz (800 mg q8h/200 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC : ↓ 31% (↓ 8 għal ↓ 47) C <sub>min</sub> : ↓ 40% Tnaqqis simili fl-espozizzjonijiet 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 issinifikat kliniku ta' konċentrazzjonijiet innaqqsa 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/Ritonavir/Efavirenz (800 mg darbtejn kuljum/ 100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	Indinavir: AUC: ↓ 25% (↓ 16 għal ↓ 32) <sup>b</sup> C <sub>max</sub> : ↓ 17% (↓ 6 għal ↓ 26) <sup>b</sup> C <sub>min</sub> : ↓ 50% (↓ 40 għal ↓ 59) <sup>b</sup>  Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti Il-C <sub>min</sub> ġeometrika medja għal indinavir (0.33 mg/l) meta ngħata ma' ritonavir u efavirenz kienet oġġla mill-C <sub>min</sub> 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.	Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
<p>Pilloli rotob jew soluzzjoni orali ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz</p> <p>Pilloli ta' Lopinavir/ritonavir/efavirenz (400/100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum) (500/125 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)</p>	<p>tnaqqis sostanzjali fl-esponiment għal lopinavir.</p> <p>Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: ↓ 30-40%</p> <p>Konċentrazzjonijiet ta' lopinavir: jixbhu lil lopinavir/ritonavir 400/100 mg darbtejn kuljum mingħajr efavirenz</p>	<p>Ma' efavirenz, għandha tiġi kkunsidrata żieda ta' 33% fid-doži 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-dożaġġ ta' pilloli ta' lopinavir/ritonavir għandu jizdied għal 500/125 mg darbtejn kuljum meta mogħti flimkien ma' efavirenz 600 mg kuljum. Ara wkoll ir-ringiela dwar ritonavir hawn isfel.</p>
Nelfinavir/Efavirenz (750 mg q8h/600 mg darba kuljum)	<p>Nelfinavir:</p> <p>AUC: ↑ 20% (↑ 8 għal ↑ 34)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 33)</p> <p>It-taħlita ġeneralment kienet ittollerata sewwa.</p>	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Ritonavir/Efavirenz (500 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	<p>Ritonavir:</p> <p>AUC filgħodu: ↑ 18% (↑ 6 għal ↑ 33)</p> <p>AUC filgħaxija: ↔</p> <p>C<sub>max</sub> filgħodu: ↑ 24% (↑ 12 għal ↑ 38)</p> <p>C<sub>max</sub> filgħaxija: ↔</p> <p>C<sub>min</sub> filgħodu: ↑ 42% (↑ 9 għal ↑ 86)<sup>b</sup></p> <p>C<sub>min</sub> filgħaxija ↑ 24% (↑ 3 għal ↑ 50)<sup>b</sup></p> <p>Efavirenz:</p> <p>AUC: ↑ 21% (↑ 10 għal ↑ 34)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↑ 14% (↑ 4 għal ↑ 26)</p> <p>C<sub>min</sub>: ↑ 25% (↑ 7 għal ↑ 46)<sup>b</sup></p> <p>(inibizzjoni ta' metaboliżmu ossidattiv medjat minn CYP)</p> <p>Meta efavirenz ingħata ma' ritonavir 500 mg jew 600 mg darbtejn kuljum, it-taħlita ma kienet ittollerata sewwa (per eżempju, kien hemm sturdament, dardir, parasteżija u żieda flenzimi tal-fwied). M'hemmx biżżejjed informazzjoni dwar ittollerabilità ta' efavirenz ma' doża baxxa ta' ritonavir (100 mg, darba jew darbtejn kuljum).</p>	<p>Meta efavirenz jintuża ma' ritonavir, wieħed għandu jikkunsidra l-possibilità ta' żieda flinċidenza ta' episodji avversi assoċjati ma' efavirenz, minhabba interazzjoni farmakodinamika possibbli.</p>
Saquinavir/Ritonavir/Efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni.	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.
<b>Antagonista CCR5</b>		
Maraviroc/Efavirenz (100 mg darbtejn kuljum/ 600 mg darba kuljum)	<p>Maraviroc:</p> <p>AUC<sub>12</sub>: ↓ 45% (↓ 38 sa ↓ 51)</p> <p>C<sub>max</sub>: ↓ 51% (↓ 37 sa ↓ 62)</p>	Irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

<b>Prodott mediċinali skond l-oqasma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-għoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
	Konċentrazzjonijiet ta' Efavirenz mhux imkejla, ebda effett ma huwa mistenni.	għallprodott mediċinali li fih maraviroc.
<b>Inibitur ta' trasferiment ta' faxxa ta' integrase</b>		
Raltegravir/Efavirenz (400 mg doża waħda/ -)	Raltegravir: AUC: ↓ 36% C <sub>12</sub> : ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↓ 36% (Induzzjoni ta' UGT1A1)	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament tad-dożaġġ għal raltegravir.
<b>NRTIs u NNRTIs</b>		
NRTIs/Efavirenz	Ma sarux studji speċifiċi tal-interazzjoni b'efavirenz u NRTIs oħra apparti minn lamivudine, zidovudine, u tenofovir disoproxil. Mhumie x mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi n-NRTIs huma metabolizzati permezz ta' rotta differenti minn efavirenz u mhumie x probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passaġġi tat-tneħħija.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
NNRTIs/Efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni.	Billi l-użu ta' żewġ NNRTIs ma rriżultax benefiku f'termini tal-effikaċġa u s-sigurtà, l-għoti flimkien ta' efavirenz u NNRTI ieħor mhuwix rakkomandat.
<b>Antivirali tal-Epatite Ċ</b>		
Boceprevir/efavirenz (800 mg 3 darbiet kuljum/600 mg darba kuljum)	Boceprevir: AUC: ↔ 19%* C <sub>max</sub> : ↔ 8% C <sub>min</sub> : ↓ 44% Efavirenz: AUC: ↔ 20% C <sub>max</sub> : ↔ 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 <sub>max</sub> : ↓ 14% (↓ 3 sa ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 25% (↓ 14 sa ↓ 34)% Efavirenz: AUC: ↓ 18% (↓ 10 sa ↓ 26) C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 15 sa ↓ 32) C <sub>min</sub> : ↓ 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.
Simeprevir/efavirenz	Simeprevir: AUC: ↓ 71% (↓ 67 sa ↓ 74)	L-għoti konkomitanti ta' simeprevir ma' efavirenz irriżulta

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
(150 mg darba kuljum /600 mg darba kuljum)	C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 46 sa ↓ 56) C <sub>min</sub> : ↓ 91% (↓ 88 sa ↓ 92) Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↔ 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)	fi tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' simeprevir minhabba induzzjoni ta' CYP3A minn efavirenz, li tista' tirriżulta f' telf tal-effett terapewtiku ta' simeprevir. L-ghoti flimkien ta' simeprevir ma' efavirenz mhux rakkomandat.
Sofosbuvir/velpatasvir	↔sofosbuvir ↓ velpatasvir ↔efavirenz	L-ghoti konkomitanti ta' sofosbuvir/velpatasvir ma' efavirenz irriżulta fi tnaqqis (ta' madwar 50%) fl-esponiment sistemiku għal velpatasvir. Il-mekkanizmu tal-effett fuq velpatasvir huwa induzzjoni ta' CYP3A u CYP2B6 minn efavirenz. L-ghoti flimkien ta' sofosbuvir/velpatasvir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' sofosbuvir/velpatasvir għal aktar informazzjoni.
Velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir	↓ velpatasvir ↓ voxilaprevir	L-ghoti konkomitanti ta' velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat, għax jista' jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' velpatasvir u voxilaprevir. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' velpatasvir/sofosbuvir/voxilaprevir għal aktar informazzjoni.
Inibitur tal-protease: Elbasvir/grazoprevir	↓elbasvir ↓grazoprevir ↔efavirenz	L-ghoti konkomitanti ta' efavirenz ma' elbasvir/grazoprevir huwa kontraindikata għax jista' jwassal għal telf tar-rispons virologiku għal elbasvir/grazoprevir. Dan it-telf jgħri minhabba tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' elbasvir u grazoprevir fil-plażma kkawżat minn induzzjoni ta'

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
		CYP3A4. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' elbasvir/grazoprevir għal aktar informazzjoni.
Glecaprevir/pibrentasvir	↓glecaprevir ↓pibrentasvir	L-ghoti konkomitanti ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz jista' jnaqqas b' mod sinifikanti l-konċentrazzjonijiet ta' glecaprevir u pibrentasvir fil-plażma, li jwassal għal tnaqqis fl-effett terapewtiku. L-ghoti flimkien ta' glecaprevir/pibrentasvir ma' efavirenz mhuwiex rakkomandat. Irreferi għall-informazzjoni dwar il-preskrizzjoni ta' glecaprevir/pibrentasvir għal aktar informazzjoni.
<b>Antibijotiċi</b>		
Azithromycin/Efavirenz (600 mg doża waħda/400 mg darba kuljum)	Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Clarithromycin/Efavirenz (500 mg q12h/400 mg darba kuljum)	Clarithromycin: AUC: ↓ 39% (↓ 30 għal ↓ 46) C <sub>max</sub> : ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 35)  Clarithromycin 14-hydroxymetabolite: AUC: ↑ 34% (↑ 18 għal ↑ 53) C <sub>max</sub> : ↑ 49% (↑ 32 għal ↑ 69)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 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 għallclarithromycin (eż. azithromycin). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.
Antibijotiċi makrolidi oħrajn (e.ż., erythromycin)/Efavirenz	Ma gietx studjata l-interazzjoni.	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
<b>Antimikobatteriċi</b>		
Rifabutin/Efavirenz (300 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Rifabutin: AUC: ↓ 38% (↓ 28 għal ↓ 47) C <sub>max</sub> : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) C <sub>min</sub> : ↓ 45% (↓ 31 għal ↓ 56)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 12% (↓ 24 għal ↑ 1)	Id-doża ta' kuljum ta' rifabutin għandha tiżdied b'50% meta jingħata ma' efavirenz. Wiehed għandu jikkunsidra li jirdoppja ddoża ta' rifabutin fi trattamenti fejn rifabutin jingħata 2 jew 3 darbiet fil-gimgha f'kombinazzjoni ma' efavirenz. L-effett kliniku ta' dan l-

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
	(induzzjoni ta' CYP3A4)	aġġustament fid-doża ma ġiex evalwat adegwatament. It-tollerabilità u r-rispons viroloġiku tal-individwu għandhom jiġu kkunsidrati meta wiehed jagħmel l-aġġustament għad-doża (ara sezzjoni 5.2).
Rifampicin/Efavirenz (600 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Efavirenz: AUC: ↓ 26% (↓ 15 għal ↓ 36) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 11 għal ↓ 28) C <sub>min</sub> : ↓ 32% (↓ 15 għal ↓ 46) (induzzjoni ta' CYP3A4 u 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' tipprovdi esponiment simili għal doża ta' 600 mg, meta jittiehed mingħajr rifampicin. L-effett kliniku ta' dan l-aġġustament fid-doża ma ġiex evalwat adegwatament. 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.
<b>Antifungali</b>		
Itraconazole/Efavirenz (200 mg q12h/600 mg darba kuljum)	Itraconazole: AUC: ↓ 39% (↓ 21 għal ↓ 53) C <sub>max</sub> : ↓ 37% (↓ 20 għal ↓ 51) C <sub>min</sub> : ↓ 44% (↓ 27 għal ↓ 58) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole: induzzjoni ta' CYP3A4)  Hydroxyitraconazole: AUC: ↓ 37% (↓ 14 għal ↓ 55) C <sub>max</sub> : ↓ 35% (↓ 12 għal ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 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 <sub>max</sub> : ↓ 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: AUC: ↓ 77% C <sub>max</sub> : ↓ 61%	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'
Voriconazole/Efavirenz (400 mg darbtejn kuljum/ 300 mg darba kuljum)	Efavirenz: AUC: ↑ 44% C <sub>max</sub> : ↑ 38% Voriconazole: AUC: ↓ 7% (↓ 23 għal ↑ 13)* C <sub>max</sub> : ↑ 23% (↓ 1 għal ↑ 53)*  Efavirenz: AUC: ↑ 17% (↑ 6 għal ↑ 29)**	

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
	C <sub>max</sub> : ↔** *meta mqabbel ma' 200 mg darbtejn kuljum waħdu ** meta mqabbel ma' 600 mg darba kuljum waħdu (inibizzjoni kompetittiva talmetabolizmu kompetittiv)	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' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Ketoconazole u antifungali imidazole oħra	Ma gietx studjata l-interazzjoni	M'hemmx informazzjoni disponibbli biex issir rakkomandazzjoni dwar doża.
<b>Sustanzi kontra l-malarja</b>		
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 <sub>max</sub> : ↓ 21% Dihydroartemisinin: AUC: ↓ 46% C <sub>max</sub> : ↓ 38% Lumefantrine: AUC: ↓ 21% C <sub>max</sub> : ↔ Efavirenz: AUC: ↓ 17% C <sub>max</sub> : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Minhabba li koncentrazzjonijiet imnaqqsa ta' artemether, dihydroartemisinin, jew lumefantrine jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-efiċjenza ta' sustanzi kontra l-malarja, huwa rakkomandat 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 <sub>max</sub> : ↓ 44% (↓ 20 sa ↓ 61)  Proguanil: AUC: ↓ 43% (↓ 7 sa ↓ 65) C <sub>max</sub> : ↔	L-ghoti ta' atovaquone/proguanil flimkien ma' efavirenz għandu jġi evitat.
<b>Antiparasitiċi</b>		
Praziquantel	Tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet ta' praziquantel fil-plażma b'riskju ta' falliment tat-treatment minhabba żieda fil-metabolizmu tal-fwied ikkawżat minn efavirenz.	L-użu flimkien ma' praziquantel mhuwiex rakkomandat. F'każ li l-kombinazzjoni tkun meħtieġa, tista' tiġi kkunsidrata doża miżjuda ta' praziquantel.
<b>SUSTANZI LI JNAQQSU L-AĊIDU</b>		
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 bidlu lassorbiment ta' efavirenz.	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' prodotti mediċinali li jbiddu l-pH gastriku mhuwiex mistenni li jaffettwa l-assorbiment ta' efavirenz.

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
<b>SUSTANZI KONTRA L-ANSJETA</b>		
Lorazepam/Efavirenz (2 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Lorazepam: AUC: ↑ 7% (↑ 1 għal ↑ 14) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 2 għal ↑ 32) Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.
<b>ANTIKOAGULANTI</b>		
Warfarin/Efavirenz Acenocoumarol/efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni. 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.
<b>ANTI-KONVULSIVI</b>		
Carbamazepine/Efavirenz (400 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Carbamazepine: AUC: ↓ 27% (↓ 20 għal ↓ 33) C <sub>max</sub> : ↓ 20% (↓ 15 għal ↓ 24) C <sub>min</sub> : ↓ 35% (↓ 24 sa ↓ 44)  Efavirenz: AUC: ↓ 36% (↓ 32 għal ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 21% (↓ 15 għal ↓ 26) C <sub>min</sub> : ↓ 47% (↓ 41 għal ↓ 53) (tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' carbamazepine: induzzjoni ta' CYP3A4; tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz: induzzjoni ta' CYP3A4 u ta' CYP2B6) L-AUC stabbli, il-C <sub>max</sub> u l-C <sub>min</sub> 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 perjodiku.
Phenytoin, Phenobarbital, u antikonvulsivi oħra li huma substrati ta' isoenzimi CYP450	Ma ġietx studjata l-interazzjoni. 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 perjodiku tal-livelli tal-antikonvulsiv.
Acidu 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-acidu valprojku.	Ma hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża għal efavirenz. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għall-kontroll ta' puplesija.
Vigabatrin/Efavirenz Gabapentin/Efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni. Mhumiex mistennija interazzjonijiet klinikament sinifikanti billi vigabatrin u gabapentin jitnehhew esklussivament mhux mibdula flawrina u mhumiex probabbli li jikkompetu għall-istess enzimi metabolici u passagġi ta' eliminazzjoni bħal efavirenz.	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wiehed minn dawn il-prodotti mediċinali.



<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
<b>ANTIDIPRESSANTI</b>		
<b>Inibituri Selettivi tat-Tehid mill-ġdid ta' Serotonin (SSRIs)</b>		
Sertraline/Efavirenz (50 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Sertraline: AUC: ↓ 39% (↓ 27 għal ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 29% (↓ 15 għal ↓ 40) C <sub>min</sub> : ↓ 46% (↓ 31 għal ↓ 58)  Efavirenz: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 11% (↑ 6 għal ↑ 16) C <sub>min</sub> : ↔ (induzzjoni ta' CYP3A4)	Iż-żidiet fid-doża ta' sertraline għandhom ikunu ggwidati mirrispons 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' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
Fluoxetine/Efavirenz	Ma ġietx studjata l-interazzjoni. 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' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
<b>Inibitur tat-tehid mill-ġdid ta' norepinephrine u ta' dopamine</b>		
Bupropion/efavirenz [doża waħda ta' 150 mg (li terfi l-mediċina bil-mod)/600 mg darba kuljum]	Bupropion: AUC: ↓ 55% (↓ 48 sa ↓ 62) C <sub>max</sub> : ↓ 34% (↓ 21 sa ↓ 47) Hydroxybupropion: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↑ 50% (↑ 20 sa ↑ 80) (Induzzjoni ta' CYP2B6)	Żidiet fid-dożaġġ ta' bupropion għandhom ikunu ggwidati mirrispons kliniku, iżda d-doża massima rakkomandata ta' bupropion m'għandhiex tinqabeż. M'hemm bżonn tal-ebda aġġustament fid-doża ta' efavirenz.
<b>ANTISTAMINI</b>		
Cetirizine/Efavirenz (10 mg doża waħda/600 mg darba kuljum)	Cetirizine: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↓ 24% (↓ 18 għal ↓ 30) Dawn il-bidliet mhumiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.  Efavirenz: Ebda interazzjoni farmakokinetika klinikament sinifikanti	M'hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża għall-ebda wieħed minn dawn il-prodotti mediċinali.
<b>SUSTANZI KARDJOVASKULARI</b>		
<b>Imblokkaturi tal-Kanali tal-Kalċju</b>		
Diltiazem/Efavirenz (240 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Diltiazem: AUC: ↓ 69% (↓ 55 għal ↓ 79) C <sub>max</sub> : ↓ 60% (↓ 50 għal ↓ 68) C <sub>min</sub> : ↓ 63% (↓ 44 għal ↓ 75)  Desacetyl diltiazem: AUC: ↓ 75% (↓ 59 għal ↓ 84) C <sub>max</sub> : ↓ 64% (↓ 57 għal ↓ 69) C <sub>min</sub> : ↓ 62% (↓ 44 għal ↓ 75)  N-monodesmethyl diltiazem: AUC: ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52) C <sub>max</sub> : ↓ 28% (↓ 7 għal ↓ 44) C <sub>min</sub> : ↓ 37% (↓ 17 għal ↓ 52)	L-aġġustamenti fid-doża ta' diltiazem għandhom ikunu ggwidati mirrispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għal diltiazem). M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża għal efavirenz.

Prodott mediċinali skond l-oqasma terapewtiċi (doża)	Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli <sup>a</sup> (mekkanizmu)	Rakkomandazzjoni rigward lghoti fl-istess hin ma' efavirenz
	Efavirenz: AUC: ↑ 11% (↑ 5 għal ↑ 18) C <sub>max</sub> : ↑ 16% (↑ 6 għal ↑ 26) C <sub>min</sub> : ↑ 13% (↑ 1 għal ↑ 26) (induzzjoni ta' CYP3A4) Iż-żieda fil-parametri farmakokinetiċi ta' efavirenz mhijiex meqjusa bħala klinikament sinifikanti.	
Verapamil, Felodipine, Nifedipine u Nicardipine	Ma għietx studjata l-interazzjoni. Meta efavirenz jingħata fl-istess hin ma' imblokkatur tal-kanali talkalċju li jkun substrat tal-enzima CYP3A4, hemm potenzjal għal tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-imblokkatur tal-kanali tal-kalċju fil-plażma.	L-aġġustamenti fid-doża tal-imblokkaturi tal-kanali tal-kalċju għandhom ikunu ggwidati mirrispons kliniku (irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott għall-imblokkatur talkanali tal-kalċju).
<b>PRODOTTI MEDIĊINALI LI JBAXXU L-LIPIDI</b>		
<b>Inibituri HMG Co-A Reductase</b>		
Atorvastatin/Efavirenz (10 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Atorvastatin: AUC: ↓ 43% (↓ 34 għal ↓ 50) C <sub>max</sub> : ↓ 12% (↓ 1 għal ↓ 26)  2-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 35% (↓ 13 għal ↓ 40) C <sub>max</sub> : ↓ 13% (↓ 0 għal ↓ 23)  4-hydroxy atorvastatin: AUC: ↓ 4% (↓ 0 għal ↓ 31) C <sub>max</sub> : ↓ 47% (↓ 9 għal ↓ 51)  Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 34% (↓ 21 għal ↓ 41) C <sub>max</sub> : ↓ 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.
Pravastatin/Efavirenz (40 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Pravastatin: AUC: ↓ 40% (↓ 26 għal ↓ 57) C <sub>max</sub> : ↓ 18% (↓ 59 għal ↑ 12)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. 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 <sub>max</sub> : ↓ 76% (↓ 63 għal ↓ 79)  Aċidu ta' simvastatin: AUC: ↓ 58% (↓ 39 għal ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 51% (↓ 32 għal ↓ 58)  Inibituri attivi totali HMG Co-A reductase: AUC: ↓ 60% (↓ 52 għal ↓ 68) C <sub>max</sub> : ↓ 62% (↓ 55 għal ↓ 78) (induzzjoni ta' CYP3A4)	Il-livelli tal-kolesterol għandhom jiġu mmonitorjati b'mod perjodiku. 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.

<b>Prodott mediċinali skond l-oqasma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkaniżmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
	L-ghoti fl-istess hin ta' efavirenz ma' atorvastatin, pravastatin, jew simvastatin ma affettwax il-valuri AUC jew C <sub>max</sub> ta' 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 hemm bżonn ta' ebda aġġustament fid-doża la għal prodott mediċinali wiehed u lanqas għall-iehor.
<b>KONTRAĊETTIVI ORMONALI</b>		
Orali: Ethinylestradiol+Norgestimate/Efavirenz (0.035 mg + 0.25 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Ethinylestradiol: AUC: ↔ C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↓ 8% (↑ 14 għal ↓ 25)  Norelgestromin (metabolit attiv): AUC: ↓ 64% (↓ 62 għal ↓ 67) C <sub>max</sub> : ↓ 46% (↓ 39 għal ↓ 52) C <sub>min</sub> : ↓ 82% (↓ 79 għal ↓ 85)  Levonorgestrel (metabolit attiv): AUC: ↓ 83% (↓ 79 għal ↓ 87) C <sub>max</sub> : ↓ 80% (↓ 77 għal ↓ 83) C <sub>min</sub> : ↓ 86% (↓ 80 għal ↓ 90) (induzzjoni tal-metaboliżmu)  Efavirenz: ebda interazzjoni klinika sinifikanti. Is-sinifikat kliniku ta' dawn leffetti mhuwiex magħruf.	Għandu jintuża metodu affidabbli ta' kontraċezzjoni barriera flimkien mal-kontraċettivi ormonali (ara sezzjoni 4.6).
Injezzjoni: Depomedroxyprogesterone acetate (DMPA)/Efavirenz (150 mg IM doża waħda DMPA)	Fi studju ta' interazzjoni tal-mediċina ta' 3 xhur, ma nstabet ebda differenza sinifikanti filparametri 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).
<b>IMMUNOSUPPRESSANTI</b>		
Immunosuppressanti metabolizzati minn CYP3A4 (eż.,	Tista' tkun mistennija interazzjoni mhux studjata. Espożizzjoni mnaqqsa tal-immunosuppressant (CYP3A4	Jista' jkun hemm bżonn ta' aġġustamenti fid-doża tal-immunosuppressant. Huwa

<b>Prodott mediċinali skond l-oqsma terapewtiċi (doża)</b>	<b>Effetti fuq il-livelli tal-mediċina Bidla perċentwali medja fl-AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub> bl-intervalli ta' kunfidenza jekk disponibbli<sup>a</sup> (mekkanizmu)</b>	<b>Rakkomandazzjoni rigward l-ghoti fl-istess hin ma' efavirenz</b>
cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)/Efavirenz	induction). Dawn limmunosuppressanti mhumiex mistennija li jkollhom effett fuq lespożizzjoni ta' efavirenz.	meħtieġ monitoraġġ mill-qrib talkonċentrazzjonijiet talimmunosuppressant għal mill-inqas ġimagħtejn (sakemm jintlahqu konċentrazzjonijiet stabbli) meta jkun hemm bidu jew waqfien ta' trattament b'efavirenz.
<b>ANALĠEŻIĊI MHUX OPJOJDI</b>		
Metamizole/Efavirenz	L-ghoti flimkien ta' efavirenz ma' metamizole, li huwa induttur tal-enzimi metabolizzanti li jinkludu CYP2B6 u CYP3A4 jista' jikkawża tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' efavirenz fil-plażma bi tnaqqis potenzjali fl-effikaċja klinika.	Għalhekk, hija rakkomandata attenzjoni meta metamizole u efavirenz jingħataw fl-istess hin; ir-rispons kliniku u/jew il-livelli tal-mediċina għandhom jiġu mmonitorjati kif xieraq.
<b>OPOIDI</b>		
Methadone/Efavirenz (manteniment stabbli, 35-100 mg darba kuljum/600 mg darba kuljum)	Methadone: AUC: ↓ 52% (↓ 33 għal ↓ 66) C <sub>max</sub> : ↓ 45% (↓ 25 għal ↓ 59) (induzzjoni ta' CYP3A4)  Fi studju fuq utenti infettati bl-HIV li kienu jiehdu d-droga millvina, 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 ġiet miżjuda b' medja ta' 20% biex jittaffew is-sintomi tal-irtirar.	L-ghoti konkomitanti ma' efavirenz għandu jiġi evitat minhabba r-riskju ta' 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 ħax buprenorphine. Jista' ma jkunx hemm bżonn ta' aġġustament fid-doża ta' buprenorphine meta mogħti flimkien ma' sustanza oħra.

<sup>a</sup> intervalli ta' kunfidenza ta' 90% sakemm mhux indikat mod ieħor.

<sup>b</sup> 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 rakkomandat ittestjar konfermatatorju b'metodu aktar speċifiku bħal kromatografija tal-gass/spettrometrija tal-massa.

#### 4.6 Fertilità, tqala u treddigh

##### Nisa li jistgħu jinqabdu tqal

Ara hawn taht u sezzjoni 5.3. 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 jibdedw efavirenz.

## 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 rrakkomandat l-użu ta' miżuri adegwati ta' kontraċezzjoni għal 12-il ġimġha wara t-twaqqif ta' efavirenz.

## Tqala

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. Gew irrapportati żewġ każijiet addizzjonali (1 prospettiv u 1 retrospettiv) inkluż avvenimenti konsistenti ma' difetti fit-tubu newrali bil-pillola ta' kombinazzjoni ta' doża fissa li fiha efavirenz, emtricitabine, u tenofovir disoproxil fumarate. Ma setax jiġi stabbilit jekk dawn il-każijiet kinux ikkawżati bl-użu ta' efavirenz, u d-denominatur mhux magħruf. Minhabba li difetti fit-tubu tan-nervituri jseħhu fl-ewwel 4 ġimġhat tal-iżvilupp tal-fetu (meta t-tubi tan-nervituri jkunu ssiġillati), dan ir-riskju potenzjali jkun jgħodd għal nisa esposti għal efavirenz waqt l-ewwel trimestru tat-tqala.

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

Malformazzjonijiet deħru f'feti ta' xadini kkurati b'efavirenz (ara sezzjoni 5.3).

## Treddiġh

Efavirenz intwera li jiġi eliminat mal-ħalib tas-sider tal-bniedem. M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-effetti ta' efavirenz fi trabi tat-twelid/tfal żgħar. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija. It-treddiġh għandu jitwarrqaf waqt kura b'efavirenz. Huwa rrakkomandat 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 smat biss b'doži li kisbu esponimenti sistemici għall-medicina li kienu ekwivalenti għal jew anqas minn dawk miksuba fil-bnedmin mogħtija d-doži rrakkomandati ta' efavirenz. F'dawn l-istudji, efavirenz m'għamilx ħsara fit-tgħammir jew fil-fertilità ta' firien irġiel jew nisa (doži sa 100 mg/kg/bid), u m'affettwax l-isperma jew il-frieħ ta' firien irġiel ikkurati (doži 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-koncentrazzjoni, u/jew ngħas. Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk ikollhom dawn is-sintomi għandhom jevitaw attivita' li tista' tkun perikoluża bħal sewqan u t-thaddim ta' makkinarju.

### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

#### Il-profil ta' sigurtà fil-qosor

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 klinici kkontrollati, l-iktar reazzjonijiet

avversi ta' severita' moderata jew agħar f' minimu ta' 5 % li kienu rrapurtati kienu raxx (11.6 %), sturdament (8.5 %), dardir (8.0 %), uġiġh 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 jibdeu 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 mġieba li qisha psikotika; u aċċessjonijiet kienu rrapurtati f' pazjenti kkurati b' efavirenz. L-għoti 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 ta' reazzjonijiet avversi miġburin f' tabella

Reazzjonijiet avversi ta' severità moderata jew akbar b' għallinqas relazzjoni possibbli għar-reġimen tat-trattament (abbazi tal-attribuzzjoni tal-investigatur) irrappurtati fi provi kliniċi ta' efavirenz fiddoża rakkomandata 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' mediċini antiretrovirali li fihom efavirenz. Il-frekwenza hija definita permezz tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); jew rari ħafna ( $< 1/10,000$ ).

<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
mhux komuni	sensittività eċċessiva
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	
Komuni	ipertrigliceridemija*
Mhux komuni	iperkolesterolimja*
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Komuni	ħolm anormali, ansjetà, dipressjoni, nuqqas ta' rqad*
Mhux komuni	bidla kontinwa fil-burdata, aggressjoni, stat konfużjonali, burdata ewforika, alluċinazzjoni, manija, paranoja, <i>psikozi</i> <sup>†</sup> , attentat ta' suwiċidju, ideat dwar suwiċidju*, katatonja*
Rari	<i>delużjoni</i> <sup>‡</sup> , <i>newrozi</i> <sup>‡</sup> , <i>suwiċidju li jirnexxi</i> <sup>‡*</sup>
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni	<i>disturbi fil-koordinazzjoni taċ-ċervellet u filbilanċ</i> <sup>†</sup> , <i>disturbi fl-attenzjoni</i> (3.6 %), sturdament (8.5 %), uġiġh ta' ras (5.7 %), ngħas (2.0 %)*
Mhux komuni	agitazzjoni, amneżija, ataksja, ko-ordinament anormali, konvulżjonijiet, ħsieb anormali*, <i>tregħid</i> <sup>†</sup>
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	
Mhux komuni	viżta mċajpra
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	
Mhux komuni	<i>tinnitus</i> <sup>†</sup> , vertigo
<i>Disturbi vaskulari</i>	
Mhux komuni	<i>fwawar</i> <sup>†</sup>
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>	
Komuni	uġiġh fiż-żaqq, dijarea, dardir, rimettar
Mhux komuni	pankreatite
<i>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</i>	
Komuni	zieda fil-livelli ta' aspartate aminotransferase (AST)*, zieda fil-livelli ta' alanine aminotransferase (ALT)*, zieda fil-livelli ta' gamma-glutamyltransferase (GGT)*
Mhux komuni	epatite akuta
Rari	<i>insuffiċjenza tal-fwied</i> <sup>‡*</sup>

<i>Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda</i>	
Komuni hafna	raxx (11.6 %)*
Komuni	ħakk
Mhux komuni	eritema multiforme, sindromu ta' Stevens-Johnson*
Rari	<i>dermatite fotoallergika</i> †
<i>Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider</i>	
Mhux komuni	ginekomastja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i>	
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 kinux irrappurtati bħala każijiet marbuta mal-medicina fil-pazjenti kkurati b'efavirenz f' 16-il prova klinika. Il-kategorija ta' frekwenza "rari" kienet ddefinita skont il-gwida Linja Gwida dwar is-Sommarju tal-Karateristiċi tal-Prodott (SmPC) (rev. 2, Sett 2009) fuq il-bażi ta' stima talupper bound tal-inervall 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-gilda meta mqabbla ma' 17 % ta' pazjenti kkurati fil-gruppi ta' kontroll. Ir-raxx fil-gilda tqies li kien marbut malkura 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-gilda minn ħfief sa moderati li jseħhu fi żmien l-ewwel ġimagħtejn minn meta tinbeda kura b'efavirenz. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti r-raxx jfieg 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 rrappurtati 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*

Gew irrappurtati reazzjonijiet psikjatriċi avversi serji f' pazjenti kkurati b'efavirenz. Fi provi kkontrollati l-frekwenza ta' każijiet speċifiċi psikjatriċi serji kienu:

	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 %
- mġieba 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, imġieba li qisha psikotika u katatonja.

#### *Sintomi tas-sistema nervuża*

Fi provi kliniċi kkontrollati, ir-reazzjonijiet avversi li ġew irrappurtati b'mod frekwenti, kienu jinkludu, imma ma kinux limitati għal: sturdament, nuqqas ta' rqaq, ngħas, 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 jibdeu wara l-ewwel jum jew jumejn tat-terapija u ġeneralment jgħaddu wara l-ewwel ġimgħatejn sa erba' ġimgħat. Fi studju ta' voluntiera mhux infettati, sintomu rapreżentattiv tas-sistema nervuża ha hin medjan ta' siegħa wara li nġhatat id-doża biex beda jinħass u dam sejjer medjan ta' 3 siegħat. 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 issintomi (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, linċidenza ta' sintomi ġodda marbuta mas-sistema nervuża fost pazjenti kkurati b'efavirenz kienet ġeneralment tixbah lil dik tal-fergħa ta' kontroll.

#### *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 jseħħu hafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

#### *Ostjonekrozi*

Gew irrappurtati każijiet ta' ostjonekrozi, b'mod speċjali f'pazjenti li għandhom fatturi ta' riskju li huma ġeneralment rikonoxxuti, 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 nġataw 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 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 taz-żidiet asintomatiċi fis-serum amylase mhux magħruf.

#### *Parametri metabolici*

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm jistgħu jiżdiedu 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 (59 minn 182 (32%) ikkurati b'efavirenz) u kien ta' grad oġhla iktar ta' spiss milli fl-adulti (raxx sever kien irrapportat f'6 minn 182 (3.3%) tifel u tifla). Fit-tfal tista' titqies il-prevenzjoni permezz ta' anti-istaminiċi xierqa qabel ma tibda t-terapija b'efavirenz.

#### 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-antiġen 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 minħabba 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 imniżzla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Xi pazjenti li bi żball hađu żewġ doži ta' 600 mg darbtejn kuljum irrapurtaw sintomi eħrex tas-sistema nervuża. Pazjent wiehed kellu kontrazzjonijiet involontarji tal-muskoli.

Il-kura ta' doża eċċessiva ta' efavirenz għandha tikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' support, inkluż l-monitoraġġ tas-sinjali vitali u l-osservazzjoni tal-qagħda klinika tal-pazjent. L-għoti ta' faħam talkannol attivat jista' jintuża biex jgħin fit-tneħħija ta' efavirenz mhux assorbit. M'hemmx antidot speċifiku għad-doża eċċessiva b'efavirenz. Billi efavirenz huwa marbut haħna mal-proteina, id-dijalisi mhux mistenni li jneħħi kwantitajiet sinifikanti minnu mid-demmu.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali għal użu sistemiku, inibituri non-nukleosidi ta' reverse transcriptase. Kodiċi ATC: J05AG03

## Mekkanizmu 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 ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  or  $\delta$ ) tad-DNA ċellulari.

## Elettrofizjoloġija Kardijaka

L-effett ta' efavirenz fuq l-intervall tal-QTc kien evalwat fi studju *crossover* bi 3 kura dwar QT, ta' 3 perjodi ta' sekwenza waħdanija fissa, pożittiv u kkontrollat bi placebo, bit-tikketta mikxufa fi 58 individwu b'saħħtu arrikkit għal polimorfizmi ta' CYP2B6. Is-Cmax medja ta' efavirenz f'individwi b'ġenotip CYP2B6 \*6/\*6 wara l-ġħoti ta' doża ta' kuljum ta' 600 mg għal 14-il ġurnata kienet 2.25 drabi oġħla mis-Cmax medja osservata f'individwi b'ġenotip CYP2B6 \*1/\*1. Ġiet osservata relazzjoni pożittiva bejn il-koncentrazzjoni ta' efavirenz u t-titwil tal-QTc. Skont ir-relazzjoni bejn il-koncentrazzjoni 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-ġħoti 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 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 kien simili għal dak osservat kontra razez virali wild type. Is-sostituzzjonijiet singoli li wasslu għall-oġħla reżistenza lil efavirenz fil-kulturi taċ-ċelluli jikkorrispondu għall-bidla minnleucine-għal-isoleucine f'pożizzjoni 100 (L100I, reżistenza minn 17 sa 22 darba iktar) u bidla minnlysine-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 + lamivudinee. 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 amino acid fl-RT li kienu assoċjati mar-reżistenza lil efavirenz kien indipendenti minn mediċini antivirali oħra li jintużaw flimkien ma' efavirenz.

## *Reżistenza msallba*

Il-profil ta' reżistenza msallba għal efavirenz, nevirapine u delavirdine fil-koltura 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 kienu cross-resistant 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 ttieħdu 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 għassuxxettibilità 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-izolati 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 qed jiġu mmirati. Il-potenzjal għal reżistenza msallba bejnefavirenz u NRTIs huwa baxx minhabba li hemm siti differenti ta' rbit fuq il-bersall u l-mekkanizmu tal-azzjoni.

### Effikaċja klinika

Efavirenz ma ġiex studjat fi studji kkontrollati f'pazjenti b'mard avanzat tal-HIV, speċifikament b'numru ta' CD4 < 50 ċelluli/mm<sup>3</sup>, 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 wieħed 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 lymphociti f'pazjenti nfettati bl-HIV li ma kinux ħadu terapija antiretrovirali u li kienu ħadu NRTI. Studju 020 wera l-istess tip ta' attivita' 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 wżat mingħajr efavirenz. Id-doża ta' nelfinavir kienet ta' 750 mg tliet darbiet kuljum. F'kull wieħed minn dawn l-istudji ġew użati d-doži normali ta' NRTIs mogħtija kull 12-il siegħa.

*Studju 006*, prova randomized bil-mediċina mehuda 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 daħlu fl-istudju. Il-medja tal-linja bażi CD4 tal-għadd taċ-ċelluli kienet ta' 341 ċelluli/mm<sup>3</sup> 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 1. Fl-analiżi tar-rati tar-rispons (lanaliżi li fiha n-nuqqas ta' tkomplija 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 kkontrollati li kellhom HIV-RNA 'il fuq minn 50 jew 'il fuq minn 400 kopja/ml fil-punti ta' żmien neqsin.

**Tabella 2: Riżultati tal-effikaċja għall-istudju 006**

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

<sup>a</sup> NC = F, mhux komplut = falliment.

<sup>b</sup> C.I., intervall ta' konfidenza.

<sup>c</sup> S.E.M., żball standardizzat mill-medja.

<sup>d</sup> 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), jissuggerixxu li r-rispons ma jissfaxxax fix-xejn, fis-sens tal-proporzjoni ta' pazjenti b'HIV RNA < 400 kopji/ml, HIV RNA < 50 kopji/ml u fis-sens tal-bidla medja mil-linja bażi CD4 tal-għadd taċ-ċelluli.

Studji dwar l-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020 jinstabu f'Tabelli 3. 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 lkura NRTI tal-pazjenti tagħhom wara li daħlu fl-istudju. Ir-rati ta’ rispons kienu l-ogħla f’pazjenti li biddlu l-NRTIs.

**Tabella 3: Rizultati tal-effikaċja għall-istudji ACTG 364 u 020**

Numru tal-istudju/ Tipi ta’ Kura <sup>b</sup>	Rati tar-rispons (NC = F <sup>a</sup> ) Plażma HIV-RNA					Bidla medja mil-linja bażi tal-għadd taċċelluli CD4	
	n	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	%	(95% C.I. <sup>c</sup> )	Ċelluli/mm <sup>3</sup>	(S.E.M. <sup>d</sup> )
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		< 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)

<sup>a</sup> NC = F, mhux komplut = falliment.

<sup>b</sup> Efavirenz; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; IDV, indinavir; NRTI, inibitur nukleosid reverse transcriptase; NFV, nelfinavir

<sup>c</sup> C.I., intervall ta’ konfidenza għall-proporzjon ta’ pazjent fir-rispons.

<sup>d</sup> S.E.M., żball standardizzat mill-medja  
---, ma sarx

#### Popolazzjoni pedjatrika

Studju AI266922 kien studju open-label għall-evalwazzjoni tal-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-attività antivirali ta’ efavirenz flimkien ma’ didanosine u emtricitabine f’pazjenti pedjatriki li qatt ma ħadu t-terapija antiretrovirali qabel u oħrajn b’esperjenza għal terapija antiretrovirali. Sebgha u tletin pazjent minn 3 xhur sa 6 snin (medjan ta’ 0.7 snin) kienu kkurati b’efavirenz. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien 5.88 log<sub>10</sub> kopja/mL, il-medjan tal-għadd ta’ ċelluli CD4+ kien 1144 ċellula/mm<sup>3</sup>, u l-medjan tal-perċentwali ta’ CD4+ kien 25%. Iż-żmien medjan fuq it-terapija tal-istudju kien ta’ 132 ġimgħa; 27% tal-pazjenti waqfu qabel il-Ġimgħa 48. Permezz ta’ analiżi ITT, il-proporzjonijiet globali ta’ pazjenti b’<400 kopja/mL u <50 kopja/mL tal-RNA tal-HIV fil-Ġimgħa 48 kienu 57% (21/37) u 46% (17/37), rispettivament. Iż-żieda medjana mil-linja bażi fl-għadd ta’ CD4+ fil-ġimgħa 48 kienet ta’ 215 ċellula/mm<sup>3</sup> u ż-żieda medjana fil-perċentwali ta’ CD4+ kienet ta’ 6%.

Studju PACTG 1021 kien studju open-label biex jevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-attività antivirali ta’ efavirenz flimkien ma’ didanosine u emtricitabine f’pazjenti pedjatriki li qatt ma ħadu t-terapija antiretrovirali qabel. Tlieta u erbghin pazjent minn 3 xhur sa 21 sena (medjan ta’ 9.6 snin) ingħataw doża b’efavirenz. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien 4.8 log<sub>10</sub> kopja/mL, il-medjan tal-għadd ta’ ċelluli CD4+ kien 367 ċellula/mm<sup>3</sup>, u l-medjan tal-perċentwali ta’ CD4+ kien 18%. Iż-żmien medjan fuq it-terapija ta’ studju kien ta’ 181 ġimgħa; 16% tal-pazjenti waqfu qabel il-Ġimgħa 48. Permezz ta’ analiżi ITT, il-proporzjonijiet ġenerali ta’ pazjenti b’<400 kopja/mL u <50 kopja/mL tal-RNA tal-HIV fil-Ġimgħa 48 kienu 77% (33/43) u 70% (30/43), rispettivament. Iż-żieda medjana mil-linja bażi fl-għadd ta’ CD4+ wara 48 ġimgħa ta’ terapija kienet ta’ 238 ċellula/mm<sup>3</sup> u ż-żieda medjana fil-perċentwali ta’ CD4+ kienet ta’ 13%.

Studju PACTG 382 kien studju open-label biex jevalwa l-farmakokinetika, is-sigurtà, it-tollerabbiltà, u l-attività antivirali ta’ efavirenz flimkien ma’ nelfinavir u NRTI f’pazjenti pedjatriki li qatt ma ħadu t-terapija antiretrovirali qabel u oħrajn b’esperjenza għal NRTI. Mija u żewġ pazjenti minn 3 xhur sa 16-il sena (medjan ta’ 5.7 snin) kienu kkurati b’efavirenz. Sebgha u tmenin fil-mija tal-pazjenti kienu

ċewew terapija antiretrovirali qabel. Fil-linja bażi, il-medjan tal-RNA tal-HIV-1 fil-plażma kien  $4.57 \log_{10}$  kopji/mL, il-medjan tal-għadd ta' ċelluli CD4+ kien  $755 \text{ ċellula/mm}^3$ , il-medjan tal-perċenwatal ta' CD4+ kien 30%. Iż-żmien medjan fuq terapija tal-istudju kien ta' 118-il ġimgħa; 25% tal-pazjenti waqfu qabel il-Ġimgħa 48. Permezz ta' analiżi ITT, il-proporzjonijiet generali ta' pazjenti b' <400 kopja/mL u <50 kopja/mL tal-RNA tal-HIV fil-Ġimgħa 48 kienu 57% (58/102) u 43% (44/102), rispettivament. Iż-żieda medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' CD4+ fil-Ġimgħa 48 ta' terapija kienet  $128 \text{ ċelluli/mm}^3$  u ż-żieda medjana fil-perċentwali ta' CD4+ kienet ta' 5%.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Assorbiment

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

F'pazjenti nfettati bl-HIV fi stat fiss,  $C_{max}$  medju,  $C_{min}$  medju, and AUC medju kienu lineari b'dożi 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  $12.9 \pm 3.7$  mikroM (29%) [medja  $\pm$  S.D. (% C.V.)],  $C_{min}$  fiss kien  $5.6 \pm 3.2$  mikroM (57%), u AUC kien  $184 \pm 73$  mikroM·h (40%).

### L-effett tal-ikel

AUC u  $C_{max}$  ta' doża waħda 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'ħafna xaħam meta mqabbe ma' meta kienu f'kondizzjonijiet ta' sawm (ara sezzjoni 4.4).

### Distribuzzjoni

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

### Biotrasformazzjoni

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 mhumiex attivi kontra HIV-1. Studji *in vitro* jissuġġerixxu li CYP3A4 u CYP2B6 huma l-izozimi li l-iktar huma responsabbli għallmetabolizmu ta' efavirenz u li hu impedixxa izozimi 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 tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' efavirenz ma jistax jiġi eskluż.

Efavirenz wera 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'akkumululu 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. Esonimenti għal raltegravir (sustrat ta' UGT1A1) jitnaqqsu fil-preżenza ta' efavirenz (ara sezzjoni 4.5, tabella 1).

Għalkemm dejta in vitro tissuġġerixxi li efavirenz jinibixxi CYP2C9 u CYP2C19, kien hemm rapporti kontradittorji kemm ta' zieda kif ukoll ta' tnaqqis fl-esponimenti għal substrati 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 wieħed u ieħor 14 - 34 % tad-doża radjutikkettata ta' efavirenz instabet fl-urina u inqas minn 1 % tad-doża tnehhiet fl-urina bhala 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 ogħla. 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 tistma 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 Azjatiċi u mill-Gżejjer tal-Paċifiku jista' jkun esposti iktar għal efavirenz, ma jidhrux li huma inqas tolleranti għal efavirenz. Ma sarux studji farmakokinetiċi fuq l-anzjani.

### Popolazzjoni pedjatrika

Il-parametri farmakokinetiċi għal efavirenz fi stat fiss f'pazjenti pedjatriċi kienu mbassra b' mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni u huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 4 b' meded ta' piżijiet li jikkorrispondu għad-doži rakkomandati.

**Tabella 4: Farmakokinetika mbassra fi stat fiss ta' efavirenz (kapsuli/traxxix tal-kapsuli) f'pazjenti pedjatriċi infettati bl-HIV**

Piż tal-Ġisem	Doża	Medja tal-AUC <sub>(0-24)</sub> μM·h	Medja tas-C <sub>max</sub> μg/mL	Medja tas-C <sub>min</sub> μg/mL
3.5-5 kg	100 mg	220.52	5.81	2.43
5-7.5 kg	150 mg	262.62	7.07	2.71
7.5-10 kg	200 mg	284.28	7.75	2.87
10-15 kg	200 mg	238.14	6.54	2.32
15-20 kg	250 mg	233.98	6.47	2.3
20-25 kg	300 mg	257.56	7.04	2.55
25-32.5 kg	350 mg	262.37	7.12	2.68
32.5-40 kg	400 mg	259.79	6.96	2.69
>40 kg	600 mg	254.78	6.57	2.82

### 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 / mwieled 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 anenċefaliya u anoftalmija unilaterali bi tkabbir sekondarju tal-ilsien, f'fetu ieħor kienet osservata mikro-ofthalmija 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 kienu mogħtija 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-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 FARMACEWTIKU

### 6.1 Lista ta' eċċipjenti

#### Il-qalba

Cellulose, microcrystalline  
Hydroxypropylcellulose  
Sodium laurilsulfate  
Sodium starch glycolate (Tip A)  
Poloxamer 407  
Magnesium stearate

#### Ir-rita

Hypromellose 6cP (HPMC 2910)  
Lactose monohydrate  
Titanium dioxide  
Macrogol/PEG 3350  
Triacetin 3  
Iron oxide isfar

### 6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

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

Sentejn

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandu bżonn l-ebda kundizzjoni ta' temperatura speċjali għall-ħażna.

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

Folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju f'kartuna li fiha 30 jew 90 pillola miksija b'rita.

30 x 1 pillola miksija b'rita f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju b'doži uniċi.

90 x 1 pillola miksija b'rita f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju pperforati b'doži uniċi.

Pakkett b'ħafna (mazz) li fih 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita) f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju b'doži uniċi.

Pakkett b'ħafna (kartuna) li fih 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita) f'folji bojod opaki PVC/PVdC-aluminju jew aluminju-aluminju b'doži uniċi.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

#### **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**

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

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

EU/1/11/742/001-011

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 9 ta' Jannar 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 9 ta' Settembru 2016

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

{XX/SSSS}

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



## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI MILL-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 RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

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

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.)  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10000 Zagreb  
Kroazja

## **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 tar-rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

- **Pjan tal-Immaniġġar tar-Riskju (RMP)**

Mhux applikabbli.

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

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

**KARTUNA GHALL-PAKKETTI B'FOLJI LI FIHOM**

**<30><30x1><90><90 x 1> EFAVIRENZ TEVA 600 mg PILLOLA MIKSIIJA B'RITA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattosju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 pillola miksija b'rita  
30 x 1 pilloli miksija b'rita  
90 x 1 pilloli miksija b'rita  
90 pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP{XX/SSSS}

**9. KONDIZZJONIJIET SPECJALI 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**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

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

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – folja PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/002 (30 – folja PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/003 (90 – folja PVC/PVDC/alu)  
EU/1/11/742/006 (30 x 1 – folja alu/alu)  
EU/1/11/742/007 (30 – folja alu/alu)  
EU/1/11/742/008 (90 – folja alu/alu)  
EU/1/11/742/011 (90 x 1 – folja PVC/PVDC/alu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**TIKKETTA LI GHANDHA TIDHER FUQ BARRA TAL-MAZZ GHALL-PAKKETTI B'HAFNA TA' 90 (3 PAKKETTI TA' 30 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA) - BIL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattosju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett b'hafna: 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

**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**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

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

EU/1/11/742/004 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/009 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja alu/alu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN



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

**KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETTI B'HAFNA TA' 90 (3 PAKKETTI TA' 30 x 1  
PILLOLA MIKSIJA B'RITA) - BIL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattosju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Pakkett b'hafna: 90 (3 pakketti ta' 30 x 1) pillola miksija b'rita

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

**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**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

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

EU/1/11/742/005 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/010 (mazz ta' pakketti b'hafna – folja alu/alu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

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

**KOMPONENT TAL-PAKKETT B'HAFNA TA' 90 (3 PAKKETTI TA' 30 x 1 PILLOLA MIKSIJA B'RITA) - MINGHAJR IL-KAXXA L-BLU**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz

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

Kull pillola miksija b'rita fiha 600 mg efavirenz.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih il-lattosju. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 x 1 pillola miksija b'rita. Komponent tal-pakkett b'hafna ma jistax jinbiegħ separatament.

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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP {XX/SSSS}

**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**

Teva B.V., Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

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

EU/1/11/742/001 (30 x 1 – folja PVC/PVDC/alu)

EU/1/11/742/006 (30 x 1 – folja alu/alu)

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**  
**EFAVIRENZ TEVA 600 mg PILLOLA MIKSIJA B'RITA: TIKKETTA MAL-FOLJA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Efavirenz Teva 600 mg pilloli miksija b'rita  
efavirenz

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

Teva

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Efavirenz Teva 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 effett sekondarju possibbli li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Efavirenz Teva u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Efavirenz Teva
3. Kif għandek tiehu Efavirenz Teva
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif tahžen Efavirenz Teva
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Efavirenz Teva u għalxiex jintuża

Efavirenz Teva, 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 talimmunodeficienza umana (HIV-1) billi tnaqqas l-ammont ta' virus fid-demm. Jintuża minn adulti, adolexxenti u tfal minn 3 snin 'il fuq.

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

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Efavirenz Teva

##### Tihux Efavirenz Teva

- **jekk inti allergiku** 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 minħabba problema tal-qalb jew tweled bi problemi tal-qalb.
- jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek livelli għoljin jew baxxi ta' elettroliti bħal potassju jew manjeżju fid-demm tiegħek.
- **jekk bhalissa qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini** (ara wkoll "Medicini oħra u Efavirenz Teva"):
  - **astemizole jew terfenadine** (użat biex jikkura sintomi allergiċi)
  - **bepriidil** (użat biex jikkura ħruq fl-istonku)
  - **cisapride** (użat biex jikkura ħruq fl-istonku)
  - **ergot alkaloids** (eżempju, ergotamine, dihydroergotamine, ergonovine, u methylergonovine) (użati biex jikkuraw l-emikranji u uġiġh ta' ras regolari)

- **midazolam jew triazolam** (użati biex jgħinuk torqod)
- **pimozide, imipramine, amitriptyline jew clomipramine** (użati biex jikkuraw ċerti kundizzjonijiet mentali)
- **elbasvir jew grazoprevir** (użati biex jikkuraw epatite Ċ)
- **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, *fluoroquinolones*, imidazole)
- **aġenti antifungali triazole**
- **ċerti trattamenti kontra l-malarja**
- **methadone** (jintuża biex jikkura dipendenza fuq l-opoidi)

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

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tiehu Efavirenz Teva

### Oqgħod attent hafna bi Efavirenz Teva

- **Efavirenz Teva irid jittiehed ma' mediċini ohra li jaħdmu kontra l-virus tal-HIV.** Jekk Efavirenz Teva jinbeda għax il-kura preżenti ma waqqfix il-virus milli joktor, trid tibda fl-istess ħin mediċina ohra li ma kontx qed tiehu qabel.
- Din il-mediċina mhix kura għall-infezzjoni tal-HIV u tista' tkompli tiżviluppa infezzjonijiet jew mard ieħor marbuta mal-HIV.
- Waqt li qed tiehu Efavirenz Teva 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, 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 tiehu 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 tiehu Efavirenz Teva. It-tabib tiegħek jista' jagħtik antikonvulsant differenti.
  - **jekk għandek storja medika ta' mard fil-fwied inkluż epatite kronika attiva.** Pazjenti b'epatite B jew C 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'ohra. Jekk ikollok mard fil-fwied serju, tihux Efavirenz Teva (ara Sezzjoni 2, *Tihux Efavirenz Teva*).
  - **jekk għandek disturb fil-qalb, bħal sinjal elettriku anormali li jissejjaħ titwil tal-intervall QT.**
- **Ladarba tibda tiehu Efavirenz Teva oqgħod attent/a għal:**
  - **sinjali ta' sturdament, diffikultà fl-irqad, hedla, diffikultà fil-konċentrazzjoni jew holm mhux normali.** Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jibdeu fl-ewwel jum jew jumejn tat-trattament u normalment jisparixxu wara l-ewwel ġimagħtejn sa 4 ġimghat.
  - **kwalunkwe sinjal ta' raxx tal-ġilda.** Jekk tara xi sinjal ta' raxx tal-ġilda b'infafet jew deni, waqqaf Efavirenz Teva u għid lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk kellek raxx meta kont qed tiehu NNRTI ieħor, tista' tkun f'riskju akbar li jkollok raxx bi Efavirenz Teva.
  - **kwalunkwe sinjal ta' infjammazzjoni jew infezzjoni.** F'xi pazjenti li jkollhom infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) u storja ta' infezzjoni opportunistika, jista' jkun li



ftit wara li tibda l-kura kontra l-HIV, iseħħu sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet li ġew qabel. Huwa mahsub 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 littabib tiegħek. Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħħu wkoll wara li tibda tiegħu 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, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

- **problemi fl-għadam.** Xi pazjenti li jiehdu 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 oġħla talmassa tal-ġisem fost oħrajn. Sinjali ta' ostjonekrozi huma għebusija tal-ġogi, għuġihat (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**

Il-pilloli miksija b'rita Efavirenz Teva mhumiex rakkomandati għal tfal taħt it-3 snin jew li jiżnu inqas minn 40 kg.

### **Mediċini oħra u Efavirenz Teva**

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

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

Efavirenz Teva jista' jinteragġixxi ma' mediċini oħrajn, inkluż preparazzjonijiet erbali bħall-estratti ta' *Ginkgo biloba*. B'konsegwenza ta' hekk, l-ammonti ta' Efavirenz Teva jew mediċini oħrajn fid-demm 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-demm tiegħek. **Huwa importanti li tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk tkun qed tiegħu 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
  - li fihom efavirenz, emtricitabine, u tenofovir, li fil-preżent huwa magħruf bħala Atripla, ma għandux jittieħed ma' Efavirenz Teva sakemm ma jkunx rakkomandat mit-tabib tiegħek peress li fih efavirenz, is-sustanza attiva ta' Efavirenz Teva.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjoni bil-virus tal-epatite Ċ:** boceprevir, telaprevir, elbasvir/grazoprevir, simeprevir, sofosbuvir/velpatasvir, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, glecaprevir/pibrentasvir.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet batterjali,** inkluż tuberkolozi 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' Efavirenz Teva.
- **Mediċini użati biex jikkuraw infezzjonijiet fungali (antifungali):**

- voriconazole. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' voriconazole fid-demm tiegħek u voriconazole jista' jżid l-ammont ta' efavirenz fid-demm tiegħek. Jekk tieħu 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. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' itraconazole fid-demm tiegħek.
  - posaconazole. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' posaconazole fid-demm tiegħek.
- **Mediċini użati biex jikkuraw il-malarja:**
- artemether/lumefantrine: Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' artemether/lumefantrine fid-demm tiegħek.
  - atovaquone/proguanil: Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' atovaquone/proguanil fid-demm tiegħek.
- **Praziquantel** (mediċina użata biex tikkura infezzjonijiet parasitiċi). Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' praziquantel fid-demm tiegħek.
  - **Mediċini użati biex jikkuraw konvulżjonijiet/attakki (antikongulżjonijiet):** carbamazepine, phenytoin, phenobarbital. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' antikongulżant fid-demm tiegħek. Carbamazepine jista' jnaqqas il-probabbiltà li Efavirenz Teva jaħdem. It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jikkunsidra li jagħtik antikongulżant differenti.
  - **Mediċini użati biex ibaxxu l-ammont ta' xaham fid-demm (magħrufin ukoll bhala statini):** atorvastatin, pravastatin, simvastatin. Efavirenz Teva jista' jnaqqas l-ammont ta' statini fid-demm tiegħek. It-tabib tiegħek jara l-livelli ta' kolesterol tiegħek u jikkunsidra jibdix id-doża talistatin tiegħek, jekk ikun hemm bżonn.
  - **Methadone** (mediċina użata biex tikkura l-vizzju ta' opjati): it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda kura alternattiva.
  - **Metamizole**, mediċina użata biex tikkura l-uġiġħ u d-deni
  - **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 (magħrufin bhala imblokkaturi tal-kanal tal-kalċju li huma mediċini li normalment jintużaw għal pressjoni għolja tad-demm jew problemi tal-qalb):** meta tibda tieħu Efavirenz Teva, it-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn jaġġusta d-doża tiegħek talimblokkatur tal-kanal tal-kalċju.
  - **Immunosuppressanti bħal cyclosporine, sirolimus, jew tacrolimus** (mediċini użati biex jimpedixxu rifjut ta' trapjant ta' organu): meta tibda jew tieqaf tieħu Efavirenz Teva, 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 barriera ta' kontraċezzjoni affidabbli (ara Tqala, treddiġħ u fertilità). Efavirenz Teva jista' jagħmel lill-kontraċettivi ormonali inqas probabbli li jaħdmu. Kien hemm esperjenzi ta' tqala fost nisa li kien qegħdin jiehdu Efavirenz Teva filwaqt li kienu qed jużaw kontraċettivi impjantati, għalkemm ma ġiex stabbilit li l-kura ta' Efavirenz Teva kien dik li kkawżat lill-kontraċettivi biex ma jaħdimx.
  - **Warfarin jew acenocoumarol** (mediċini użati biex inaqqsu t-tgħaqqid 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-depressjoni** bħal imipramine, amitriptyline jew clomipramine.
    - **Antibijotiċi**, inkluż it-tipi li ġejjin: makrolidi, *fluoroquinolones* jew imidazole.

## **Efavirenz Teva ma' ikel u xorb**

Jekk tieħu Efavirenz Teva fuq stonku vojtt tista' ttaffi l-effetti mhux mixtieqa. Il-meraq tal-grejpfrut għandu jiġi evitat meta tieħu Efavirenz Teva.

## **Tqala, treddiġ u fertilità**

**In-nisa m'għandhomx jinqabdu tqal** waqt kura bi Efavirenz Teva 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 Efavirenz Teva.

**Jekk tista' tinqabad tqila waqt li tkun qed tieħu Efavirenz Teva**, 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 tieħu Efavirenz Teva.

**Għid lit-tabib tiegħek jekk int tqila jew jekk behsiebek tohroġ tqila**. Jekk int tqila, għandek tieħu Efavirenz Teva biss jekk int u t-tabib tiegħek tiddeċiedu li hija ċara li hemm bżonn tieħdu. Itlob parir minghand it-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu xi mediċina.

Ġew osservati difetti serji tat-twelid f'annimali mhux imwielda u fit-trabi ta' nisa kkurati b'efavirenz jew b'mediċina ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir waqt it-tqala. Jekk ħadt Efavirenz Teva jew il-pillola ta' kombinazzjoni li fiha efavirenz, emtricitabine u tenofovir waqt it-tqala, it-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel testijiet regolari tad-demm u testijiet dijanjostiċi oħra biex jimmonitorja l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. Efavirenz Teva.

**M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek** jekk qed tieħu Efavirenz Teva.

It-treddiġ **mhuwiex rakkomandat** f'nisa li qed jgħixu bl-HIV għax l-infezzjoni tal-HIV tista' tgħ addi għat-tarbija mill-ħalib tas-sider.

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

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

**Efavirenz Teva fih efavirenz u jista' jikkawża sturdament, tnaqqis fil-koncentrazzjoni u ngħas**. Jekk inti affettwat, issuqx u tużax għodod jew makkinarju.

## **Efavirenz Teva fih lactose**

Din il-mediċina fiha 9.98 mg lactose (bħala monohydrate) f'kull pillola. Jekk it-tabib qallek li għandek intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel tieħu dan il-prodott mediċinali.

## **Efavirenz Teva fih sodium**

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

## **3. Kif għandek tieħu Efavirenz Teva**

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tabib tiegħek se jagħtik istruzzjonijiet xierqa ta' kif teħodhom.

- Id-doża għall-adulti, hija ta' 600 mg kuljum.
- Id-doża ta' Efavirenz Teva jista' jkollha bżonn tiżdied jew titnaqqas jekk tkun qed tieħu ċerti mediċini (ara Mediċini oħra u Efavirenz Teva).

- Efavirenz Teva huwa għal użu orali. Huwa rakkomandat li jittiehed fuq stonku vojtt preferibbilment qabel l-irqad. Dan jista' jagħmel xi effetti sekondarji (eżempju, sturdament, hedla) inqas ta' fastidju. Stonku vojtt huwa definit bhala siegħa qabel jew saġhtejn wara ikla.
- Huwa rakkomandat li l-pillola tinbela' shiħa mal-ilma.
- Efavirenz Teva irid jittiehed kuljum.
- Efavirenz Teva qatt m'għandu jintuża waħdu biex jikkura l-HIV. Huwa dejjem għandu jittiehed flimkien ta' mediċini oħra anti-HIV.

#### **Użu fit-tfal u fl-adolexxenti**

- Efavirenz Teva pilloli miksijin b'rita mhumiex xierqa għal tfal li jiżnu inqas minn 40 kg.
- Id-doża għat-tfal li jiżnu 40 kg jew aktar hija ta' 600 mg darba kuljum.

#### **Jekk tieħu Efavirenz Teva aktar milli suppost**

Jekk tieħu wisq Efavirenz Teva ikkuntattja lit-tabib jew l-eqreb dipartiment tal-emergenza għal parir. Żomm il-pakkett tal-mediċina miegħek sabiex tkun tista' tiddekrivi faċilment dak li tkun ħadt.

#### **Jekk tinsa tieħu Efavirenz Teva**

Ipprova taqbiżx doża. Jekk taqbeż doża, hu d-doża li jmiss kemm jista' jkun malajr, tiħux doża doppja biex tpatti għad-doża li nsejt tieħu. Jekk għandek bżonn l-għajnuna biex tippjana l-aħjar ħin għallmediċina tiegħek, saqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tieqaf tieħu Efavirenz Teva**

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

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

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina 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 Efavirenz Teva jew minn mediċini oħrajn li tkun qed tieħu fl-istess ħin, 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-demmm. Dan huwa parzjalment marbut mas-saħħa u l-istil ta' ħajja mregġa' lura, u fil-każ ta' lipidi fid-demmm xi kultant minħabba l-mediċini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek ser jittestja għal dawn il-bidliet.

L-iktar reazzjonijiet mhux mixtieqa notabbli marbuta ma' efvairenz meta jingħata flimkien ma' mediċini oħra ta' kontra l-HIV u li ġew irrapurati 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 Efavirenz Teva. Ir-raxx kienet iktar komuni fit-tfal milli f'adulti kkurati bi efvairenz.

Is-sintomi tas-sistema nervuża aktarx li joħorġu meta tibda l-kura, imma ġeneralment jonqsu fl-ewwel ftit ġimgħat. Fi studju wieħed, sintomi fis-sistema nervuża ħafna drabi sehħew wara l-ewwel siegħa sa

3 sigħat wara t-tehid tad-doża. Jekk tkun affettwat it-tabib tiegħek jista' jissuġġerilek li tiegħu Efavirenz Teva f'hin l-irquad u fuq stonku vojti. Xi pazjenti jkollhom sintomi iktar serji li jistgħu jaffettwaw il-burdata u l-hila li taħseb 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. Dejjem għarraf lit-tabib tiegħek mal-ewwel jekk għandek xi wieħed linn dawn is-sintomi jew fi effetti mhux mixtieqa waqt li qed tiegħu Efavirenz Teva.

### **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, uġiġh ta' ras, diffikultà fl-irquad, ħedla problemi bil-koordinazzjoni jew bil-bilanċ
- uġiġh ta' stonku, dijarea, tħossok ma tiflaħx (nawsja), rimettar
- ħakk
- għeja
- tħossok anzjuż/a, tħossok imdejjaq/imdejqa

#### *Testijiet jistgħu juru:*

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

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

- nervożiżmu, tinsa l-affarijiet, konfużjoni, attackki (aċċessjonijiet), ħsibijiet mhux normali
- viżta mċajpra
- sensazzjoni ta' tidwir jew għelib (vertiġni)
- uġiġh fl-istonku ikkawżat 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 ikkawżat minn infjammazzjoni tal-fwied
- tkabbir tas-sider fl-irġiel
- imġiba ta' rabja, tibdil tal-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 ħoss persistenti ieħor fil-widnejn
- tregħid
- fwawar

#### *Testijiet jistgħu juru:*

- zieda ta' kolesterol fid-demm

#### **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, 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-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 imniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Efavirenz Teva

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-folja u fuq il-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta jiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

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

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Efavirenz Teva

- Kull pillola miksija b'rita Efavirenz Teva fiha 600 mg tas-sustanza attiva efavirenz.
- Is-sustanzi l-oħra huma cellulose microcrystalline, hydroxypropylcellulose, sodium laurilsulfate, sodium starch glycolate (Tip A), poloxamer 407 u magnesium stearate fil-qalba. L-aġent tar-rita fih hypromellose, lactose monohydrate, titanium dioxide, macrogol/PEG 3350, triacetin u iron oxide isfar.

### Kif jidher Efavirenz Teva u l-kontenut tal-pakkett

- Pillola miksija b'rita: pillola miksija b'rita safra, forma ta' kapsula bil-kelma "Teva" mnaqqxa fuq naħa waħda u "7541" fuq in-naħa l-oħra.
- Efavirenz Teva jinsab f'pakketti tad-daqs 30, 90 pillola miksija b'rita jew 30 x 1 / 90 x 1 pilloli miksija b'rita (f'folji mtaqqbin ta' doži uniċi) jew f'mazz li fih pakkett b'hafna jew kartuna li fiha 90 pillola miksija b'rita (3 pakketti ta' 30 x 1 pillola miksija b'rita). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

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

Teva BV, Swensweg 5, 2031GA Haarlem, L-Olanda

### Manifattur:

PLIVA Hrvatska d.o.o. (PLIVA Croatia Ltd.), Prilaz baruna Filipovića 25, 10000 Zagreb, Kroazja

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

<b>België/Belgique/Belgien</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Tél/Tel: +32 38207373	<b>Lietuva</b> UAB Teva Baltics Tel: +370 52660203
<b>България</b> Тева Фарма ЕАД Тел: +359 24899585	<b>Luxembourg/Luxemburg</b> Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG Belgique/Belgien Tél/Tel: +32 38207373
<b>Česká republika</b> Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o. Tel: +420 251007111	<b>Magyarország</b> Teva Gyógyszergyár Zrt. Tel: +36 12886400
<b>Danmark</b>	<b>Malta</b>

Teva Denmark A/S Tlf: +45 44985511	Teva Pharmaceuticals Ireland L-Irlanda Tel: +44 2075407117
<b>Deutschland</b> TEVA GmbH Tel: +49 73140208	<b>Nederland</b> Teva Nederland B.V. Tel: +31 8000228400
<b>Eesti</b> UAB Teva Baltics Eesti filiaal Tel: +372 6610801	<b>Norge</b> Teva Norway AS Tlf: +47 66775590
<b>Ελλάδα</b> Specifar A.B.E.E. Τηλ: +30 2118805000	<b>Österreich</b> ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH Tel: +43 1970070
<b>España</b> Teva Pharma, S.L.U. Tel: +34 913873280	<b>Polska</b> Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. Tel: +48 223459300
<b>France</b> Teva Santé Tél: +33 155917800	<b>Portugal</b> Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Tel: +351 214767550
<b>Hrvatska</b> Pliva Hrvatska d.o.o. Tel: + 385 13720000	<b>România</b> Teva Pharmaceuticals S.R.L. Tel: +40 212306524
<b>Ireland</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +44 2075407117	<b>Slovenija</b> Pliva Ljubljana d.o.o. Tel: +386 15890390
<b>Ísland</b> Teva Pharma Iceland ehf. Sími: +354 5503300	<b>Slovenská republika</b> TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o. Tel: +421 257267911
<b>Italia</b> Teva Italia S.r.l. Tel: +39 028917981	<b>Suomi/Finland</b> Teva Finland Oy Puh/Tel: +358 201805900
<b>Κύπρος</b> Specifar A.B.E.E. Ελλάδα Τηλ: +30 2118805000	<b>Sverige</b> Teva Sweden AB Tel: +46 42121100
<b>Latvija</b> UAB Teva Baltics filiāle Latvijā Tel: +371 67323666	<b>United Kingdom (Northern Ireland)</b> Teva Pharmaceuticals Ireland Ireland Tel: +44 2075407117

### 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/>