

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Combivir 150mg/300mg pilloli miksijin b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita jkun fiha 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudine

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull pillola 150 mg/300 mg fiha 0.945 mg sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita

Pilloli miksijin b'rita, f'forma ta' kapsula ta' lewn abjad jagħti fl-offwajt u b'GXFC3 inċiż fuq iż-żewġ naħat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Combivir huwa indikat għal terapija antiretrovirali kombinata għall-kura ta' adulti u adolexxenti ta' l fuq minn 12-il sena kontra l-Virus ta' l-Immunodeficienza fil-Bniedem (HIV) (ara sezzjoni 4.2).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda minn tabib ta' esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni HIV.

Combivir jista' jittiehed ma' l-ikel jew fuq stonku vojta.

Biex il-pazjent ikun sgur li jiehu l-pillola kollha, għandu idealment jiblagħha shiha. Għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli, il-pilloli jistgħu ikunu mfarrka u miżjuda ma' ammont żgħir ta' ikel semi-solidu jew likwidu, u jittiehdu kollha minnufih (ara sezzjoni 5.2)

Adulti u adolexxenti li jiżnu mill-anqas 30kg

Id-doża rrakkomandata ta' Combivir hi ta' pillola waħda darbtejn kuljum.

Tfal li jiżnu bejn il-21kg u t-30kg

Id-doża orali ta' Combivir irrakomandata hija ta' nofs pillola filgħodu u pillola shiha filgħaxija.

Tfal li jiżnu bejn l-14kg u 21kg

Id-doża orali ta' Combivir irrakomandata hija ta' nofs pillola darbtejn kuljum.

Is-sistema ta' dożaġġ għal pazjenti pedjatriċi li jiżnu bejn 14 u 30kg hija bbażata primarjament fuq mudell farmakokinetiku u msahħa minn data minn studji kliniċi fejn intużaw il-komponenti individwali lamivudine u zidovudine. Tista' ssir espożizzjoni żejda farmakokinetika, u għalhekk hija meħtieġa sorveljanza mill-qrib f'dawn il-pazjenti. Jekk ikun hemm intolleranza gastrointestinali

f'pazjenti li jiżnu minn 21-30kg, tista' tintuża skeda alternattiva ta' dożaġġ b'nofs pillola tlett darbiet kuljum bi prova biex titjeb it-tolleranza.

Il-pilloli ta' Combivir m'għandhomx jintużaw fi tfal li jiżnu anqas minn 14kg minhabba li d-dożi ma jistgħux ikunu aġġustati b'mod xieraq għal piż tat-tifel/tifla. F'dawn il-pazjenti, lamivudine u zidovudine għandhom jingħataw bħala formulazzjonijiet separati skond ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ preskritti għal dawn il-prodotti. Għal dawn il-pazjenti u għal pazjenti li ma jistgħux jibilgħu pilloli, hemm is-soluzzjonijiet orali ta' lamivudine u zidovudine.

F'sitwazzjonijiet fejn il-kura b'waħda mis-sustanzi attivi ta' Combivir ma titkompliex, jew ikun hemm bżonn tnaqqis fid-doża, hemm preparazzjonijiet separati ta' lamivudine u zidovudine bħala pilloli/kapsuli u soluzzjoni orali.

Indeboliment tal-kliewi

Il-konċentrazzjonijiet ta' lamivudine u zidovudine jiżdiedu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minhabba tneħħija mill-ġisem imnaqqs (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, billi jista' jkun meħtieġ tibdil fid-doża hu rrakkomandat li pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ≤ 30 mL/min) jingħataw preparazzjonijiet separati ta' lamivudine u zidovudine. It-tobba għandhom jirreferu għal informazzjoni dwar kif għandhom jiġu preskritti dawn il-prodotti mediċinali individwali.

Indeboliment tal-fwied

Informazzjoni limitata dwar pazjenti li jbatu minn ċirrozi tindika li jista' jkun hemm akkumulazzjoni ta' lamivudine f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied minhabba li l-glukuronidazzjoni tkun imnaqsa. Informazzjoni miksba minn pazjenti b'indeboliment moderat jew sever tal-fwied turi li l-farmakokinetika ta' lamivudine mhix mibdula b'mod sinifikanti meta jkun hemm indeboliment tal-fwied. Madankollu, billi jista' jkun hemm il-ħtieġa ta' tibdil fid-dożi ta' zidovudine, hu rrakkomandat li pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jingħataw preparazzjonijiet separati ta' lamivudine u zidovudine. It-tobba għandhom jirreferu għal informazzjoni dwar kif għandhom jiġu preskritti dawn il-prodotti mediċinali individwalment.

Tibdil fid-dożi f' pazjenti b'reazzjonijiet ematoloġiċi severi

Tibdil fid-dożaġġ ta' zidovudine jista' jkun meħtieġ jekk il-livelli ta' emoglobina jitbaxxew għal inqas minn 9 g/dL jew 5.59 mmol/L jew jekk l-għadd tan-newtrofili jitbaxxa għal inqas minn $1.0 \times 10^9/L$ (ara taqsimiet 4.3 u 4.4). Billi tibdil fid-dożaġġ ta' Combivir mhux possibbli, għandhom jintużaw preparazzjonijiet separati ta' zidovudine u l-lamivudine. It-tobba għandhom jirreferu għal informazzjoni dwar kif għandhom jiġu preskritti dawn il-prodotti mediċinali individwalment.

Dożaġġ għall-anzjani

M'hemmx informazzjoni partikolaru disponibbli, iżda għal din il-kategorija trid tingħata attenzjoni speċjali minhabba bidliet assoċjati ma' l-età bħal tnaqqis fil-funzjoni tal-kliewi u tibdil ta' parametri ematoloġiċi.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

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

Zidovudine m'għandux jingħata lil pazjenti b'għadd baxx ta' newtrofili ($< 0.75 \times 10^9/L$), jew b'livelli baxxi aktar min-normal ta' emoglobina (< 7.5 g/dL jew 4.65 mmol/L). Għalhekk Combivir m'għandux jingħata lil dawn il-pazjenti (ara taqsima 4.4).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

It-twissijiet u l-prekawzjonijiet speċjali li għandhom x'jaqsmu kemm ma' lamivudine kif ukoll ma' zidovudine huma inklużi f'din it-taqsima. M'hemmx prekawzjonijiet u twissijiet oħra dwar it-tahlita ta' Combivir.

Hu rrakkomandat li jingħataw preparazzjonijiet separati ta' lamivudine u zidovudine meta jkun meħtieġ xi tibdil fid-dożaġġ (ara taqsima 4.2). F'dawn il-każi t-tabib irid jirreferi għal informazzjoni dwar kif għandhom jiġu preskritti dawn il-prodotti mediċinali individwali.

Għandu jkun evitat l-użu ta' stavudine u zidovudine flimkien (ara taqsima 4.5).

Infezzjonijiet Opportunistiċi

Pazjenti li jkunu qed jieħdu Combivir jew xi terapija oħra antiretrovirali jistgħu jaqbdhom infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħra ta' l-infezzjoni HIV. Għalhekk il-pazjenti għandhom jibqgħu jiġu ssorveljati mill-qrib klinikament minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni HIV.

Reazzjonijiet ematoloġiċi avversi

Wieħed jista' jistenna li pazjenti li jieħdu zidovudine titfaċċalhom xi anemija, newtropsja u lewkopenja (normalment sekondarja għan-newtropsja). Dawn kienu aktar frekwenti b'dożaġġi oġġla ta' zidovudine (1200 – 1500 mg/kuljum) u f'pazjenti li kellhom riserva batuta tal-mudullun qabel ma bdew il-kura, speċjalment meta l-marda ta' l-HIV tkun daħlet 'il ġewwa. Il-parametri ematoloġiċi għalhekk għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib (ara taqsima 4.3) f'pazjenti li jkunu fuq Combivir. Dawn l-effetti ematoloġiċi normalment ma jidhrux qabel erba' jew sitt ġimgħat ta' terapija. Għal pazjenti b'sintomi avanzati ta' l-HIV, ġeneralment ikun rrakkomandat li jsiru testijiet tad-demem għall-inqas kull ġimgħatejn fl-ewwel tliet xhur tat-terapija u darba fix-xahar wara dan.

F'pazjenti bl-HIV li tkun għadha fil-bidu reazzjonijiet ematoloġiċi avversi mhumiex frekwenti. Dejjem skond il-kundizzjoni ġenerali tal-pazjent, it-testijiet tad-demem jistgħu isiru inqas ta' spiss, per eżempju darba kull xahar jew kull tliet xhur. Barra minn hekk jista' jkun meħtieġ tibdil fid-doża ta' zidovudine jekk tiżviluppa xi anemija jew majelosuppressjoni qawwija waqt il-kura b'Combivir, jew f'pazjenti bi problemi fil-mudullun e.ż emoglobina <9 g/dL (5.59 mmol/L) jew għadd ta' newtrofili $<1.0 \times 10^9/L$ (ara taqsima 4.2). Billi d-dożaġġ ta' Combivir ma jistax jinbidel għandhom jintużaw preparazzjonijiet separati ta' zidovudine u lamivudine. It-tobba għandhom jirreferu għall-informazzjoni dwar kif għandhom jiġu preskritti dawn il-prodotti mediċinali individwalment.

Pankreatite

Kien hemm każi rari ta' pankreatite f'pazjenti li kienu qed jiġu kkurati b'lamivudine u b'zidovudine. Madanakollu, mhux ċar jekk dawn il-każi kienux dovuti għall-kura antiretrovirali jew għall-istess marda ta' l-HIV. Il-kura b'Combivir għandha titwaqqaf minnufih jekk jitfaċċaw xi sinjali, sintomi jew anormalitajiet kliniċi li jindikaw pankreatite.

Aċidożi lattika

L-aċidożi lattika, li normalment tkun assoċjata ma' epatomegalija jew steatożi epatika, ġieli ġrat bl-użu ta' zidovudine. Sintomi tal-bidu (hyperlactatemia sintomatika) jinkludu sintomi beninni fid-digestjoni (dardir, remettar u uġiġh ta, żaqq), telqa bla raġuni speċifika, nuqqas ta' aptit, nuqqas fil-piż, sintomi respiratorji (nifs mghaġġel u/jew nifs qawwi) jew sintomi newroloġiċi (inkluż muskoli dgħajfa).

L-aċidożi lattika għandha mortalita' għolja u tista' tiġi assoċjata ma' pankreatite, nuqqas ta' funzjoni tal-fwied jew tal-kliwi.

L-aċidożi lattika ġeneralment tfacċat wara kura ta' ftit xhur jew iżjed.

Il-kura b'zidovudinegħandha titwaqqaf malli jidhru hyperlactatemia sintomatika u aċidożi

metabolika/lattika , epatomegalija progressiva, jew żjieda mgħaġġla fil-livelli ta' l-aminotransferase.

Għandha tingħata attenzjoni meta jingħataw zidovudine lil pazjenti (partikolarment nisa hoxnin) li jbatu minn epatomegalija, epatite jew fatturi oħra ta' riskji magħrufa għal mard tal-fwied u steatożi epatika (inklużi xi prodotti mediċinali u alkoħol). Pazjenti ko-infettati bl-epatite C u li jkunu fuq kura bl-alpha interferon u ribavirin jistgħu ikunu friskju speċjali.

Pazjenti friskju qawwi għandhom ikunu taħt osservazzjoni stretta.

Disfunzjoni tal-mitokondrija wara l-espożizzjoni in utero

Analogi nukleosidi u nukleotidi jistgħu jaffettwaw il-funzjoni mitokondrjali sa grad varjabbli, li hija l-iktar evidenti bi stavudine, didanosine u zidovudine. Ġieli kien hawn każi ta' funzjoni mitokondrjali hażina fi trabi HIV-negative esposti għal analogi nukleosidi *in utero* u/jew wara t-twelid: dawn kienu b'mod predominanti jikkonċernaw kura b'korsijiet li fihom zidovudine. L-aktar reazzjonijiet hżiena rrappurtati huma mard fid-demm (anemija, newtropenja) u mard ta' metabolizmu (*hyperlaktejtimja*, *hyperlipasaemia*). Dawn spiss kienu effetti li jgħaddu. Id-disturbi newroloġiċi li ma tfaċċawx mill-ewwel rarament ġew irrappurtati (*hypertonia*, aċċessjoni, imġiba mhux normali). Mhux magħruf jekk disturbi newroloġiċi bħal dawn humiex tal-mument jew permanenti. Dawn is-sejbiet għandhom jitqiesu għal kull tarbija li tkun għet esposta *in utero* għal analogi nukleosidi u nukleotidi, li tippreżenta sejbiet kliniċi serji ta' etjoloġija mhux magħrufa b'mod partikolari sejbiet newroloġiċi. Dawn is-sejbiet m'għandhomx jaffettwaw ir-rakkomandazzjonijiet fis-sehħ lokament dwar l-użu ta' terapija antiretrovirali fil-każ ta' nisa tqal biex tiġi evitata t-trasmissjoni vertikali ta' l-HIV.

Lipoatrofija

Il-kura b'zidovudine għet assoċjata ma' tnaqqis fix-xaħam ta' taħt il-ġilda, li ġie relatat ma' tossiċità mitokondrjali. L-inċidenza u s-severità ta' lipoatrofija huma relatati ma' espożizzjoni kumulattiva. Dan it-tnaqqis fix-xaħam, li huwa l-iktar evidenti fil-wieċ, fir-riġlejn u fil-warrani, jista' ma jkunx reversibbli meta pazjent jinqaleb għal kors bla zidovudine. Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati b'mod regolari għal sinjali ta' lipoatrofija matul terapija b'zidovudine u bi prodotti li fihom zidovudine (Combivir u Trizivir). It-terapija għandha tinqaleb għal kors alternattiv jekk ikun hemm suspett ta' żvilupp ta' lipoatrofija.

Piż u parametri metabolici

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

Sindromu ta' Rijattivazzjoni Immunitarja

F'pazjenti infettati bl-HIV, b'defiċjenza immunitarja severa fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kkombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni nfjammatorja bla sintomi għall-mikrobi opportunistiċi jew residwali li jwasslu għall-kundizzjonijiet kliniċi serji, jew li sintomi jmorru għall-aġġar. Dawn ir-reazzjonijiet ġew osservati l-aktar spiss fl-ewwel ftit ġimgħat jew xhur mill-bidu tat-TARK. Eżempji rilevanti jinkludu retinite b' ċitomegalovirus, infezzjonijiet mikobatterjali lokali jew mifruxa, u pulmonite b' *Pneumocystis jirovecii* (li *ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP*). Kull sintomi ta' nfammazzjoni għandhom ikunu studjati u t-trattament jinbeda fejn hemm bżonn. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrappurtati li jsehhu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jsehhu diversi xhur wara l-bidu tal-kura.

Mard tal-fwied

Jekk lamivudine ikun qed jintuża fl-istess hin għat-trattament tal-HIV u tal-virus tal-epatite B (HBV), aktar tagħrif dwar l-użu ta' lamivudine għat-trattament ta' infezzjoni tal-epatite B jinsab fl-SmPC ta' Zeffix.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' zidovudine ma gietx stabbilita f'pazjenti li jbatu b'mard tal-fwied.

Pazjenti bl-epatite kronika B jew Ċ li jkunu fuq terapija antiretrovirali kkombinata jkunu f'riskju akbar ta' avvenimenti avversi serji u li jistgħu ikunu fatali. Fil-każ li tkun qed tittiehed ukoll terapija antivirali fl-istess hin għall-epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok ara wkoll it-tagħrif rilevanti dwar il-prodott għal dawn il-prodotti mediċinali.

Jekk Combivir jitwaqqaf f'pazjenti ko-infettati b'HBV, huwa rrakkomandat monitoraġġ perijodiku ta' testijiet għal 4 xhur għall-funzjoni tal-fwied u sustanzi li juru r-replikazzjoni ta' l-HBV, għaliex it-twaqqif ta' lamivudine jista' jikkawża li l-epatite tkompli tihżien b'mod akut (ara taqsima Zeffix SPC).

Pazjenti li kienu diġà jbatu b'disfunzjoni tal-fwied, inkluża l-epatite kronika attiva, ikollhom zieda fil-frekwenza ta' anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-terapija kombinata antiretrovirali, u għandhom ikunu mmonitorjati bhas-soltu. Jekk f'dawn il-pazjenti jidhru xi sinjali li l-mard tal-fwied ikun sejjer għall-aġġar, għandu wiehed jikkunsidrata li l-kura titwaqqaf għal ftit jew għal kollox.

Pazjenti infettati wkoll bil-vajrus ta' l-epatite C

Mhuwix rakkomandat l-użu flimkien ta' ribavirin ma' zidovudine minhabba riskju akbar ta' anemija (ara sezzjoni 4.5)

Ostejonekrozi

Għalkemm il-kawża tista' tkun minhabba ħafna fatturi, (li jinkludu l-użu ta' kortikosteroidi, il-konsum ta' alkohol, immunosuppressjoni qawwiya, indiċi oġġla ta' piż tal-ġisem), każi ta' ostejonekrozi nstabu li huma partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'HIVavvanzat u/jew użu ta' terapija antiretrovirali kkombinata (TARK) fit-tul. Il-pazjenti għandhom ifittxu parir mediku jekk iħossu xi uġiġh jew ebusija fil-ġogi jew isibuha diffiċli biex jiċċaqlqu.

Combivir m'għandux jittiehed flimkien ma' xi prodotti mediċinali oħra li fihom lamivudine jew ma' prodotti mediċinali li fihom emtricitabine.

It-taħlita ta' lamivudine ma' cladribine mhux rakkomandata.

It-teħid f'suġġetti b'indeboliment renali moderat

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 49 mL/min li qed jirċievu Combivir jista' jkollhom zieda fl-espożizzjoni ta' lamivudine li tkun 1.6-sa 3.3-darbiet oġġla (AUC) milli f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' ≥ 50 mL/min. M'hemm ebda tagħrif dwar sigurtà minn provi kkontrollati u magħmula b'mod arbitrarju li qabblu Combivir mal-komponenti individwali f'pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina ta' bejn 30 u 49 mL/min li rċewu doża aġġustata ta' lamivudine. Fil-provi oriġinali ta' reġistrazzjoni ta' lamivudine flimkien ma' zidovudine, espożizzjonijiet oġġla ta' lamivudine kienu assoċjati ma' rati oġġla ta' tossiċitajiet ematoloġiċi (newtropenija u anemija), għalkemm twaqqif mit-trattament minhabba newtropenija jew anemija seħħ f' $<1\%$ tas-suġġetti għat-tnejn li huma. Jistgħu jseħħu avvenimenti avversi oħra relatati ma' lamivudine (bħal disturbi gastrointestinali u epatiċi).

Pazjenti b'tneħħija tal-kreatinina li tibqa' bejn 30 u 49 mL/min u li jirċievu Combivir għandhom jiġu segwiti għal avvenimenti avversi relatati ma' lamivudine, l-aktar tossiċitajiet ematoloġiċi. Jekk jiżviluppaw każijiet godda ta' newtropenija jew anemija jew jekk dawn imorru għall-aġġar, huwa indikat li tiġi aġġustata d-doża ta' lamivudine, skont kif hemm fl-informazzjoni għal min qed

jippreskrivi lamivudine, li ma jistax isir b'Combivir. Combivir għandu jitwaqqaf u għandhom jiġu użati l-komponenti individwali sabiex tinbena l-iskeda ta' trattament.

Eċċipjenti

Sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

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

Combivir fiha lamivudine u zidovudine, għalhekk kwalunkwe interazzjonijiet identifikati għal dawn iż-żewġ mediċini individwalment huma rilevanti għal Combivir. Studji kliniċi urew li m'hemm l-ebda interazzjonijiet klinikament sinifikanti bejn lamivudine u zidovudine.

Zidovudine jiġi mmetabolizzat l-aktar mill-enzimi UGT; l-għoti tiegħu flimkien ma' indutturi jew impedituri tal-enzimi UGT jista' jibdel l-esponiment għal zidovudine. Lamivudine jitneħħa mill-kliwi. Tneħħija attiva ta' lamivudine mill-kliwi għal għol-awrina hija medjata permezz ta' trasportaturi ta' katjoni organiċi (OCTs); l-għoti ta' lamivudine ma' impedituri ta' OCT jew ma' mediċini nefrotossici jista' jżid l-esponiment għal lamivudine.

Lamivudine u zidovudine mhumex immetabolizzati b'mod sinifikanti permezz tal-enzimi taċ-ċitokroma P₄₅₀ (bħal ma huma CYP 3A4, CYP 2C9 jew CYP 2D6) u lanqas ma jimpedixxu jew jinduċu din is-sistema ta' enzimi. Għalhekk, f'tit li xejn hemm possibbiltà għal interazzjonijiet ma' mediċini antiretrovirali impedituri ta' protease, mhux nuklejosidi u prodotti mediċinali oħra mmetabolizzati mill-enzimi P₄₅₀ prinċipali.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss fl-adulti. Il-lista t'hawn taht m'għandiex tkun ikkunsidrata bħala kompluta iżda hija tipika tal-klassijiet studjati.

Mediċini skont il-Qasam Terapewtiku	Interazzjoni Tibdil ġeometriku medju (%) (Kif x'aktarx jahdem)	Rakkomandazzjoni dwar l-għoti flimkien
PRODOTTI MEDIĊINALI ANTIRETROVIRALI		
Didanosine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.
Didanosine /Zidovudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
Stavudine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	It-taħlita mhix irrakkomandata.
Stavudine/Zidovudine	Antagoniżmu in vitro fl-attività kontra l-HIV bejn stavudine u zidovudine jista' jwassal għal tnaqqis fl-effikaċja taż-żewġ mediċini.	
PRODOTTI ANTIINFETTIVI		
Atovaquone/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhux magħruf.
Atovaquone/Zidovudine (750 mg darbtejn kuljum mal-ikel/200 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑33% L-AUC ta' Atovaquone ↔	
Clarithromycin/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Issepara l-għoti ta' Combivir u clarithromycin minn xulxin b'tal-anqas saġhtejn.
Clarithromycin/Zidovudine	L-AUC ta' Zidovudine ↓12%	

(500 mg darbtejn kuljum/100 mg kull 4 sigħat)		
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Lamivudine (160 mg/800 mg darba kuljum għal 5t ijiem/doża wahda ta' 300 mg)	Lamivudine: L-AUC ↑40% Trimethoprim: L-AUC ↔ Sulfamethoxazole: L-AUC ↔ (impediment tat-trasportatur tal-katjoni organiċi)	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' Combivir, hlief jekk il-pazjent ikollu indeboliment tal-kliewi (Ara Sezzjoni 4.2). Meta jkun hemm il-ħtieġa ta' għoti flimkien ma' co-trimoxazole, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod kliniku. Doži għoljin ta' trimethoprim/sulfamethoxazole għall-kura ta' pulmonite ikkawżata minn <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PCP) u toxoplasmosis għandhom ma għewx studjati u għandhom jiġu evitati.
Trimethoprim/sulfamethoxazole (Co-trimoxazole)/Zidovudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	
ANTIFUNGALI		
Fluconazole/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Minhabba li hemm biss dejta limitata, is-sinifikat kliniku mhux magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Fluconazole/Zidovudine (400 mg darba kuljum/200 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑74% (impediment ta' UGT)	
ANTIMIKOBATTERIĊI		
Rifampicin/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rrakkomandat aġġustament fid-doża.
Rifampicin/Zidovudine (600 mg darba kuljum/200 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↓48% (induzzjoni ta' UGT)	
ANTI-KONVULŻIVI		
Phenobarbital/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	M'hemmx dejta biżżejjed biex jiġi rrakkomandat aġġustament fid-doża .
Phenobarbital/Zidovudine	L-interazzjoni ma gietx studjata. Hemm il-possibbiltà li l-konċentrazzjonijiet ta' zidovudine fil-plażma jonqsu kemxejn permezz ta' induzzjoni ta' UGT.	
Phenytoin/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Immonitorja l-konċentrazzjonijiet ta' phenytoin.
Phenytoin/Zidovudine	L-AUC ta' Phenytoin ↑↓	
Valproic acid/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Minhabba li hemm biss dejta limitata, is-sinifikat kliniku mhux magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Valproic acid/Zidovudine (250 mg jew 500 mg tliet darbiet kuljum/100 mg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑80% (impediment ta' UGT)	
ANTIISTAMINI (ANTAGONISTI TAR-RIĊETTUR H1 TAL-ISTAMINA)		
Ranitidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma gietx studjata.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża.

	Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni klinikament sinifikanti. Parti biss minn ranitidine titneħħa mis-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	
Ranitidine/Zidovudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
Cimetidine/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata. Mhux probabbli li jkun hemm interazzjoni sinifikanti b'mod kliniku. Parti biss minn cimetidine titneħħa mis-sistema ta' trasport ta' katjoni organiċi tal-kliewi.	Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża .
Cimetidine/Zidovudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	
ĊITOTOSSIĊI		
Cladribine/Lamivudine	Interazzjoni mhux studjata In-vitro lamivudine jwaqqaf il-fosforilizzazzjoni intraċellulari ta' cladribine li potenzjalment twassal għal riskju ta' nuqqas ta' effiċċjenza ta' cladribine fil-każijiet ta' tahlit fl-isfond kliniku. Ċerti sejbiet kliniċi ukoll juru l-possibiltà ta' interazzjoni bejn lamivudine u cladribine.	L-użu ta' lamivudine ma' cladribine fl-istess hin mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
OPIOJDI		
Methadone/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8). Aktarx ma jsirx aġġustament fid-doża ta' methadone għall-biċċa l-kbira tal-pazjenti; jista' jkun li kultant tkun meħtieġa titrazzjoni mill-ġdid tad-doża..
Methadone/Zidovudine (30 sa 90 mg darba kuljum/200 mg kull 4 sigħat)	L-AUC ta' Zidovudine ↑43% L-AUC ta' Methadone ↔	
URIKOSURIĊI		
Probenecid/Lamivudine	L-interazzjoni ma ġietx studjata.	Minhabba li hija disponibbli biss dejta limitata s-sinifikat kliniku mhuwiex magħruf. Immonitorja għal sinjali ta' tossiċità ta' zidovudine (ara sezzjoni 4.8).
Probenecid/Zidovudine (500 mg erba' darbiet kuljum/2mg/kg tliet darbiet kuljum)	L-AUC ta' Zidovudine ↑106% (impediment ta' UGT)	
MIXXELLANJA		
Soluzzjoni ta' sorbitol (3.2g , 10.2 g, 13.4 g)/ Lamivudine	Doża wahda lamivudine soluzzjoni orali 300 mg	Meta possibbli, evita l-għoti flimkien kroniku ta' Combivir ma' prodotti mediċinali li

	Lamivudine: AUC ↓ 14%; 32%; 36% Cmax ↓ 28%; 52%, 55%.	fihom sorbitol jew polialkohol ieħor b'azzjoni ożmotika jew alkohol monosakkaridu (eż. xylitol, mannitol, lactitol, maltitol). Ikkunsidra monitoraġġ aktar frekwenti tat-tagħbija virali tal-HIV-1 meta l-għoti flimkien kroniku ma jkunx jista' jiġi evitat.
--	--	--

Fil-qosor ↑ = Żieda; ↓ = tnaqqis; ↔ = l-ebda tibdil sinifikanti; AUC = l-erja taħt il-kurva tal-koncentrazzjoni mal-ħin; Cmax = l-ogħla konċentrazzjoni osservata; CL/F = tneħħija li tidher wara doża orali

Taħrix ta' anemija minħabba ribavirin kienet irrappurtata meta zidovudine jkun jagħmel parti mill-iskeda ta' kura użata għall-kura tal-HIV, għalkemm il-mekkaniżmu preċiż ta' kif dan isehh għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhuwiex irrakkomandat minħabba żieda fir-risku ta' anemija (ara sezzjoni 4.4).

Wiehed għandu jikkunsidra l-użu ta' medicċina oħra minflok zidovudine fi skeda ta' ART imħallta jekk din tkun diġà stabbilita. Din tkun imporantanti b'mod partikolari f'pazjenti bi storja ta' anemija kkawżata minn zidovudine fil-passat.

Kura, speċjalment terapija akuta, flimkien ma' prodotti medicċinali li jistgħu jkunu nefrotossiċi jew mijelosoppressivi (eż. pentamidine sistemiku, dapsone, pyrimethamine, co-trimoxazole, amphotericin, flucytosine, ganciclovir, interferon, vincristine, vinblastine u doxorubicin) tista' wkoll iżżid ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi għal zidovudine. Jekk tkun meħtieġa terapija b'Combivir flimkien ma' kwalunkwe wiehed minn dawn il-prodotti medicċinali għandu jkun hemm attenzjoni aktar mis-soltu għal monitoraġġ tal-funzjoni tal-kliwi u l-parametri ematoloġiċi u, jekk ikun hemm bżonn id-doża ta' waħda mis-sustanzi jew aktar għandha titnaqqas. Dejta limitata minn provi kliniċi ma turix riskju oghla b'mod sinifikanti ta' reazzjonijiet avversi meta zidovudine jingħata ma' cotrimoxazole (ara l-informazzjoni dwar interazzjoni hawn fuq marbuta ma' lamivudine u co-trimoxazole), pentamidine aerosolizzat, pyrimethamine u acyclovir fid-dożi użati għall-profilassi.

4.6 Fertilità, tqala u tredidigh

Tqala

Bħala regola ġenerali, meta wiehed jiddeċiedi li juża sustanzi antiretrovirali għall-kura ta' infezzjoni bl-HIV f'nisa tqal u biex b'hekk jitnaqqas ir-riskju li l-HIV tgħaddi mingħand l-omm għat-tarbija tat-twelid, għandu jqis id-dejta mill-annimali kif ukoll l-esperjenza klinika f'nisa tqal. Fil-każ preżent l-użu ta' zidovudine f'nisa tqal, flimkien mal-kura ta' trabi wara t-twelid, wera li jnaqqas ir-rata tat-trasmissjoni ta' l-HIV mill-omm għall-fetu. Ammont kbir ta' dejta dwar nisa tqal li kienu qed jiehdu lamivudine jew zidovudine ma jindika l-ebda tossiċità ta' formazzjoni difettuża (aktar minn 3000 riżultat li kull wiehed minnhom kien minn esponiment fl-ewwel trimestru, u li minnhom aktar minn 2000 riżultat kien jinvolvi l-esponiment kemm għal lamivudine kif ukoll għal zidovudine). Ir-riskju ta' sura difettuża mhuwiex probabbli fil-bnedmin fuq bażi tal-ammont kbir ta' dejta msemmija hawnhekk.

Is-sustanzi attivi ta' Combivir jistgħu jimpedixxu r-replikazzjoni tad-DNA fiċ-ċelluli u zidovudine intwera li seta' jikkawża kanċer meta jgħaddi mill-plaċenta fi studju wiehed fuq l-annimali (ara sezzjoni 5.3). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhijiex magħrufa.

Għal pazjenti infettati wkoll bl-epatite li qed jiġu kkurati bi prodotti medicċinali li fihom lamivudine bħal ma huwa Combivir u li wara johorgu tqal, għandha titqies il-possibbiltà li l-epatite terġa' titfaċċa mill-ġdid meta lamivudine jitwaqqaf.

Disfunzjoni tal-mitokondrija: analogi ta' nuklejosidi u nuklejtidi ntwerew li jikkawżaw gradi differenti ta' ħsara fil-mitokondrija in vitro u in vivo. Kien hemm rapporti ta' disfunzjoni tal-mitokondrija fi trabi negattivi għall-HIV li kienu esposti għal analogi ta' nuklejosidi fil-guf u/jew wara t-twelid (ara sezzjoni 4.4).

Treddiġh

Kemm lamivudine, kif ukoll zidovudine joħorġu fil-ħalib tas-sider fil-bniedem f'koncentrazzjonijiet simili għal dawk li jinsabu fis-serum.

Abbazi ta' aktar minn 200 par ta' omm/wild ikkurati għall-HIV, il-koncentrazzjonijiet ta' lamivudine fis-serum fi trabi mreddġhin ta' ommijiet ikkurati għal HIV huma baxxi ħafna (< 4% tal-koncentrazzjonijiet fis-serum maternali) u jonqsu progressivament għal livelli li ma jiġux rilevati meta trabi mreddġhin jilhqqu l-età ta' 24 ġimgħa. Ma hemm ebda dejta disponibbli dwar is-sigurtà ta' lamivudine meta mogħti lil trabi li għandhom inqas minn tliet xhur.

Wara l-ġhoti ta' doża waħda ta' 200 mg zidovudine lil nisa infettati bl-HIV, il-koncentrazzjoni medja ta' zidovudine kienet simili fil-ħalib u fis-serum tal-bniedem.

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

Fertilità

La zidovudine u lanqas lamivudine ma wrew evidenza ta' indeboliment tal-fertilità fi studji f'firien irġiel u nisa. M'hemm l-ebda dejta dwar l-effett tagħhom fuq il-fertilità umana fin-nisa. Fl-irġiel zidovudine ma ntweriex li jaffettwa l-ġhadd, il-morfoloġija u l-motilità tal-isperma.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġew rappurtati reazzjonijiet avversi waqt terapija għall-marda tal-HIV b'lamivudine u b'zidovudine separatament jew flimkien. F'ħafna minn dawn ma ħarġx ċar jekk hemmx xi konnessjoni ma' lamivudine, ma' zidovudine, mal-firxa kbira ta' prodotti mediċinali użati għal kura tal-marda HIV, jew bħala riżultat tal-proċess tal-marda li kien hemm minn qabel.

Billi Combivir fih lamivudine u zidovudine, wieħed jista' jistenna t-tip u s-severità tar-reazzjonijiet avversi assoċjati ma' kull waħda mis-sustanzi. M'hemmx evidenza ta' tossiċità żejda wara li ż-żewġ sustanzi jingħataw flimkien.

Każijiet ta' aċidożi lattika, kultant fatali, li normalment ikunu assoċjati ma' epatomegalija severa u steatożi tal-fwied, ġew rappurtati bl-użu ta' zidovudine (ara taqsima 4.4).

Il-kura b'zidovudine ġiet assoċjata ma' tnaqqis fix-xaħam ta' taħt il-ġilda li huwa l-iktar evidenti fil-wieċ, fir-riglejn u fil-warrani. Il-pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu Combivir għandhom jiġu eżaminati u għandhom jiġu mistoqsijin ta' spiss għal sinjali ta' lipoatrofija. Meta jinstab żvilupp bħal dan, il-kura b'Combivir ma għandhiex titkompla (ara sezzjoni 4.4).

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demm jistgħu jiżdiedu matul terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti nfettati bl-HIV, b'defiċjenza severa fl-immunità fiż-żmien li tkun inbdiet it-terapija antiretrovirali kkombinata (TARK), jista' jkun hemm reazzjoni ta' infjammazzjoni għall-mikrobi

opportunistiċi asintomatiċi jew residwali. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ukoll kienu rrapportati li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni immuni mill-ġdid; madankollu, il-hin irrappurtat sal-bidu huwa aktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4)

Kaži ta' ostejonekroži nstabu li huma partikolarment aktar komuni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju magħrufa, b'HIV avanzat u/jew użu ta' TARK fit-tul. Mhux magħruf kemm huma komuni dawn il-kaži (ara sezzjoni 4.4).

Lamivudine

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa li huma għallinqas possibilmment relatati mal-kura huma elenkati hawn taht skond is-sistema klinika, il-klassi tal-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna ($>1/10$), komuni ($>1/100$ sa $<1/10$), mhux komuni ($>1/1,000$ sa $<1/100$), rari ($>1/10,000$ sa $<1/1,000$), rari ħafna ($<1/10,000$). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati bl-aktar serji l-ewwel.

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Mhux komuni: Newtropenja u anemija (it-tnejn li huma kultant serji), tromboċitopenja

Rari ħafna: Aplasija pura taċ-ċelluli l-homor

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Rari Ħafna: Aċidoži lattika

Disturbi fis-sistema nervuża

Komuni: Uġiġħ ta' ras, insomnja

Rari ħafna: Newropatija periferali (jew parastesija).

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Komuni: Sogħla, sintomi fl-imnieher

Disturbi gastro-intestinali

Komuni: Dardir, remettar, uġiġħ addominali jew spażmi, dijarrea

Rari: Pankreatite. Żidiet fl-amylase tas-serum.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Mhux komuni: zieda mhux permanenti fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied (AST, ALT).

Rari: Epatite

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Komuni: Raxx, alopeċja

Rari: Anġjoedema

Disturbi muskolu-skeletrali u tal-connective tissue

Komuni: Artralġja, disturbi fil-muskoli

Rari: Rabdomajoliži

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: Gheja, telqa, deni.

Zidovudine

Il-profil tar-reazzjonijiet avversi jidher li hu simili fil-kbar u fl-adolexxenti. Ir-reazzjonijiet avversi li huma l-aktar serji jinkludu anemija (li tista' tehtieg trasfużjonijiet tad-demmi), newtropsja u lewkopenja. Dawn kienu aktar spissi f'dożaġġi għolja (1200-1500 mg/kuljum) u f'pazjenti bil-marda ta' l-HIV avanzata (speċjalment jekk ir-riserva tal-mudullun qabel ma tinbeda l-kura tkun batuta), u partikularment f'pazjenti bl-għadd ta' ċelluli CD4 inqas minn 100/mm³. Jista' jkun mehtieg tnaqqis ta' dożaġġ jew il-waqfien għal kollox (ara taqsima 4.4).

L-inċidenza ta' newtropsja żdiedet ukoll f'pazjenti li l-għadd ta' newtrofili, il-livelli ta' l-emoglobina u l-livelli tal-vitamina B₁₂ fis-serum kienu baxxi fil-bidu tat-terapija b'zidovudine.

Ir-reazzjonijiet avversi meqjusa li huma għallinqas possibilmment relatati mal-kura huma elenkati hawn taht skond is-sistema tal-ġisem, il-klassi ta' l-organi u l-frekwenza assoluta. Il-frekwenzi huma definiti bħala komuni ħafna (>1/10), komuni (>1/100 sa <1/10), mhux komuni (>1/1,000 sa 1/100), rari (>1/10,000 sa <1/1,000), rari ħafna (<1/10,000). F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma ppreżentati bl-aktar serji l-ewwel.

Disturbi tad-demmi u tas-sistema limfatika

Komuni: Anemija, newtropsja u lewkopenja

Mhux komuni: Tromboċitopenja u panċitopenja (b'ipoplasija tal-mudullun)

Rari: Aplasija ta' ċelluli ħomor puri

Rari ħafna: Anemija aplastika

Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni

Rari: Aċidożi lattika meta ma jkunx hemm ipoximja, anoreksja

Disturbi psikjatriċi

Rari: Ansjeta u depressjoni

Disturbi fis-sistema nervuża

Komun ħafnai: Uġiġ ta' ras

Komuni: Sturdamenti

Rari: Insomnija, parastesja, nġas żejjed, nuqqas ta' akutezza mentali, aċċessjonijiet

Disturbi fil-qalb

Rari: Kardjomijopatija.

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali

Mhux komuni: dispneja

Rari: Sogħla

Disturbi gastro-intestinali

Komuni ħafnai: Dardir

Komuni: Remettar, uġiġ addominali u dijarrea.

Mhux komuni: Gass fl-istonku

Rari: Pigmentazzjoni tal-mukosa tal-ħalq, bidliet strambi fit-togħma, u dispepsja. Pankreatite

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Komuni: Żieda fil-livelli ta' l-enzimi tal-fwied u l-bilirubin fid-demm

Rari: Mard tal-fwied bħal epatomegalija severa bi steatożi

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Mhux komuni: Raxx u ħakk

Rari: Pigmentazzjoni tad-dwiefer u l-ġilda, urtikarja u għaraq

Disturbi muskulo-skeletali u tal-connective tissue

Komuni: Mijaġġa

Mhux komuni: Mijopatija

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria

Rari: Bżonn li tagħmel l-awrina spiss

Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider

Rari: Ginekomastija

Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata

Komuni: Ma tħossokx f'sikte

Mhux komuni: Deni, uġiġħ u telqa ġenerali

Rari: Tkexkix ta' bard, uġiġħ fis-sider, sindromu jixbah l-influwenza

L-informazzjoni disponibbli li ħarġet minn studji kkontrollati bi placebo u oħrajn tat-tip *open-label* jindikaw li l-inċidenza ta' dardir u effetti ħżiena oħra li ġew irrappurtati ta' spiss naqsu konsistentement fl-ewwel ġimghat ta' terapija b' zidovudine.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza ta' każi ta' teħid eċċessiv ta' Combivir hija limitata. Ma ġew identifikati l-ebda sintomi jew sinjali speċifiċi f'każijiet serji ta' dozi eċċessivi ta' zidovudine jew lamivudine ħlief dawk elenkati bħala effetti mhux mixtieqa.

Fil-każ ta' doża eċċessiva il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat għal xi sinjali ta' tossiċità (ara taqsim 4.8), u għandu jingħata l-għajjnuna permezz tal-kura standard li jkun hemm bżonn. Billi lamivudine jista' jissaffa bid-dijalisi kontinwa, tad-dem, din tista' tintuża fil-kura ta' doża eċċessiva, għalkemm din ma ġietx studjata. Id-dijalisi tad-dem u tal-peritoneum jidhru li f'it għandhom effett duq it-tneħħija ta' zidovudine, imma jżidu t-tneħħija tal-metabolit glucuronide. Għal aktar taġġir it-tobba għandhom jirreferu għal informazzjoni dwar kif għandhom jiġu preskritti dawn il-prodotti mediċinali individwalment.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Propjetajiet farmakodinamiċi

Grupp farmakoterapewtiku

Antivirali għal kura ta' infezzjonijiet b'HIV, kombinazzjonijiet, Kodiċi ATC: J05 AR01

Lamivudine u Zidovudine huma analogi nukleosidi li għandhom attività kontra l-virus ta' l-HIV. Barra minn hekk, lamivudine għandu attività kontra l-virus ta' l-epatite B (HBV). Iz-żewġ prodotti mediċinali jiġu metabolizzati fiċ-ċelluli, għas-sustanza attiva, lamivudine 5'- trifosfat (TP) u zidovudine 5'-TP rispettivament. Il-metodi prinċipali ta' azzjoni tagħhom huma li jwaqqfu l-katina tar-reverse transcription tal-virus. Lamivudine – TP u Zidovudine – TP għandhom attività inibitorja selettiva kontra r-replikazzjoni in vitro ta' l-HIV-1 u l-HIV-2 ;lamivudine hu wkoll attiv kontra iżolati kliniċi ta' l-HIV li huma reżistenti għal zidovudine. Ma deher ebda effett antiagonistiku *in vitro* b'lamivudine u b'antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: abacavir, didanosine u nevirapine). Ma deher ebda effett antiagonistiku *in vitro* b'zidovudine u b'antiretrovirali oħrajn (aġenti ttestjati: abacavir, didanosine u interferon-alpha).

Ir-reżistenza ta' HIV-1 għal lamivudine tinvolvi l-iżvilupp ta' bidla fl-aċidu amino M184V qrib is-sit attiv tar-reverse transcriptase tal-virus (RT). Dan il-varjant joħroġ kemm *in vitro* kif ukoll f'pazjenti infettati bl-HIV-1 li jkunu fuq terapija antiretrovirali li tinkludi lamivudine. Mutanti ta' l-M184V juru suxxettibiltà mnaqqa ħafna għal lamivudine u juru tnaqqis tal-ħila replikattiva virali in vitro. Studji *in vitro* jindikaw li iżolati tal-virus reżistenti għal zidovudine jistgħu isiru sensitivi għal zidovudine meta fl-istess ħin jiżviluppaw reżistenza għal lamivudine. Madankollu, ir-relevanza klinika ta' dawn is-sejbiet tibqa' mhux definita.

Data *in vitro* għandha t-tendenza li turi li l-kontinwazzjoni ta' lamivudine f'sistema ta' kura antiretrovirali minkejja li l-iżvilupp ta' M184V jista' jipprovdi attività antiretrovirali residwa (li tista' tigi minhabba li l-virus ma jibqax jiffunzjona sewwa). Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix stabbilita. Ċertament, id-data klinika disponibbli hija limitata ħafna u ma tistax tikkonkludi li ta' min joqgħod fuqha f'dawn iċ-ċirkustanzi. F'kull ċirkostanza, huwa dejjem preferibbli li jinbnew inibituri ta' reverse transcriptase analogi ta' nukleosides (NRTIs) suxxettibli għal terapija regolari b'lamivudine. Għaldaqstant, għandha tigi kkunsidrata terapija regolari b'lamivudine minkejja li titfaċċa mutazzjoni ta' M184V biss fejn l-ebda NRTI attivi oħra ma' jkunu disponibbli.

Ir-reżistenza inkroċjata li jagħti l-M184V RT hi limitata fil-grupp tal-inibitur nukleosidi ta' prodotti antiretrovirali. Zidovudine u stavudine iżommu l-attività antiretrovirali tagħhom kontra l-HIV-1 li jkunu reżistenti għal lamivudine. Abacavir iżomm l-attività antiretrovirali tiegħu kontra l-HIV-1 li jkun jirreżisti għal lamivudine waqt li jzomm biss il-mutazzjoni M184V. Il-mutant M184V juri tnaqqis ta' <4 darbiet fis-suxxettibiltà tiegħu għal didanosine; l-importanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. It-testjar tas-suxxettibiltà in vitro ma giex standardizzat u r-riżultati jistgħu iwarjaw skond kif isiru t-testijiet.

Lamivudine juri ċitotossicità baxxa għal-limfoċiti periferali tad-demem, għal-linji ta' ċelluli stabbiliti ta' limfoċiti u monoċiti-makrofagi, u għal varjeta' ta' ċelluli progenituri tal-mudullun in vitro. Ir-reżistenza għal analogi ta' thymidine (li zidovudine hu wieħed minnhom) hi karatterizzata sew u tigi konferita bl-akkumulazzjoni pass pass ta' sitt mutazzjonijiet speċifiċi fir-reverse transcriptase tal-HIV fil-codons 41, 67, 70, 210, 215 u 219. Dan il-virus jibni reżistenza fenotipika għall-analogi ta' thymidine permezz ta' mutazzjonijiet f'codons 41 u 215 jew bl-akkumulazzjoni mill-inqas ta' erba' minn sitt mutazzjonijiet. Dawn il-mutazzjonijiet ta' l-analogi ta' thymidine wahedhom ma jikkawżaw cross resistance ta' livell għoli għal xi wieħed min-nukleosidi l-oħra, u għalhekk jippermettu l-użu aktar tard ta' xi wħud mill-inibituri oħra tar-reverse transcriptase approvati.

Żewġ tipi ta' formazzjonijiet ta' mutazzjonijiet reżistenti għal diversi prodotti mediċinali, ta' l-ewwel karatterizzati b'mutazzjonijiet fir-reverse transcriptase tal-HIV f'codons 62,75,77, 116 u 151 u tat-tieni li jinvolvu mutazzjoni T69S u l-introduzzjoni ta' 6-base pair fl-istess pożizzjoni

jirriżultatw f'reżistenza fenotipika għal AZT u għal l-NRTIs approvati l-oħra. Kull wiehed minn dawn iż-żewġ tipi ta' formazzjonijiet ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza multinukleosidi jillimitaw serjament l-għażliet terapewtiċi fil-futur.

Esperjenza klinika

Waqt provi kliniċi, lamivudine mgħoti flimkien ma' zidovudine wera li jnaqqas mill-ammont ta' viri tal-HIV-1 u jżid fl-għadd taċ-ċelluli CD4. L-informazzjoni klinika ta' l-aħħar stadju tindika li lamivudine mogħti flimkien ma' zidovudine jirriżulta fi tnaqqis konsiderevoli tar-riskju li l-marda tmur għall-agħar jew li tirriżulta f'mewt.

Lamivudine u Zidovudine intużaw ħafna bħala komponenti ta' terapija kkombinata antiretrovirali ma' prodotti oħra antiretrovirali ta' l-istess klassi (NRTI) jew ta' klassijiet differenti (PIs, inibituri tar-reverse transcriptase li mhumieks nukleosidi)

It-terapija anti-retrovirali b'aktar minn mediċina waħda li tinkludi lamivudine irriżulta li kienet effettiva f'pazjenti naïve anti-retroviralment kif ukoll f'pazjenti bil-virus bil-mutazzjonijiet M184V.

Evidenza minn studji kliniċi turi li meta lamivudine u zidovudine jittiehdu flimkien, idumu aktar biex jitfaċċaw iżolati reżistenti għal zidovudine f'dawk li qabel ma kinux ħadu terapija antiretrovirali. Pazjenti li jkunu ħadu lamivudine u zidovudine, wehedhom jew flimkien ma' terapiji antiretrovirali addizzjonali fl-istess ħin, u li diġa' jkollhom virus mutant M184 idumu aktar biex ikollhom mutazzjonijiet li jikkonferixxu reżistenza għal zidovudine u għal stavudine (Mutazzjonijiet Analogi ta' Thymidine; TAM)

Ir-relazzjoni bejn is-suxxettibiltà *in vitro* ta' l-HIV għal lamivudine u z-zidovudine u r-reazzjoni klinika għat-terapija b'lamivudine/zidovudine għadha qed tiġi investigata.

Lamivudine f'doża ta' 100 mg kuljum intwera wkoll li hu effettiv fil-kura ta' pazjenti adulti li jbatu minn infezzjoni kronika ta' l-HBV (għad-dettalji ta' l-istudji kliniċi, ara t-tagħrif għall-preskrizzjoni ta' Zeffix). Madankollu, għall-kura ta' l-infezzjoni HIV doża ta' 300 mg kuljum ta' lamivudine biss (flimkien ma' prodotti oħra antiretrovirali) irriżulta li kienet effikaċi.

Lamivudine ma giex investigat speċifikament f'pazjenti bl-HIV ko-infettati bl-HBV.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Lamivudine u Zidovudine jiġu assorbiti tajjeb mis-sistema gastrointestinali. Il-biodisponibilità ta' lamivudine li jittiehed mill-halq fl-adulti hi normalment bejn it-80-85% u għal zidovudine 60-70%.

Studju dwar bioekwivalenza qabbell lil Combivir ma' pilloli ta' 150 mg lamivudine u ta' 300mg zidovudine meħudin flimkien. L-effett ta' l-ikel fuq ir-rata u l-ammont ta' assorbiment kien studjat ukoll. Combivir irriżulta li kien bioekwivalenti għal 150 mg lamivudine u 300 mg zidovudine bħala pilloli separati, meta mogħtija lil pazjenti sajma.

Wara li voluntieri f'saħħithom ingħataw doża waħda ta' Combivir, il-valuri C_{max} medji (CV) ta' lamivudine u ta' zidovudine kienu 1.6 µg/mL (32%) u 2.0 µg/mL (40%), rispettivament u l-valuri korrispondenti għall-AUC kienu 6.1 µg.h/mL (20%) u 2.4 µg.h/mL (29%) rispettivament. Il-valuri T_{max} medjani (firxa) ta' lamivudine u ta' zidovudine kienu 0.75 (0.50 – 2.00) sigħat u 0.50 (0.25–2.00) sigħat rispettivament. L-ammont ta' assorbiment ta' lamivudine u ta' zidovudine (AUC_{∞}) u stimi tal-half-life wara t-teħid ta' Combivir ma' l-ikel kienu l-istess meta mqabbla ma' pazjenti sajma, għalkemm ir-rati ta' assorbiment (C_{max} , t_{max}) kienu inqas. Fuq il-bażi ta' din l-informazzjoni Combivir jista' jingħata kemm ma' l-ikel, kif ukoll fuq stonku vojta.

It-teħid ta' pilloli mfarrka b'ammont żgħir ta' ikel semi-solidu jew likwidu ma jkunx mistenni li jkollu effetti fuq il-kwalita' farmaċewtika, u għalhekk ma jkunx mistenni li jbidel l-effett kliniku. Din il-konklużjoni hija bbażata fuq id-data fiżikokimika u farmakokinetika meta wiehed jassumi li l-pazjent ifarrak u jittrassferixxi 100% tal-pillola u jehodha mill-ewwel.

Distribuzzjoni

Studji dwar lamivudine u zidovudine injettati ġol-vini urew li l-volum medju evidenti ta' distribuzzjoni hu 1.3 u 1.6 l/kg rispettivament. Lamivudine juri farmakokinetika lineari fuq il-firxa ta' dożi terapewtiċi u juri irbit limitat mal-albumin, il-proteina l-aktar komuni tal-plażma (<36% albumin fis-serum in vitro). Il-għaqda ta' zidovudine mal-proteini tal-plażma hi bejn 34% u 38%. Interazzjonijiet li jinvolvu spostament tas-sit tat-tagħqid mhumiex mistennija b'Combivir.

Informazzjoni limitata turi li lamivudine u zidovudine jidhlu fis-sistema nervuża ċentrali (CNS) u jilhqgħu l-fluwidu ċerebro-spinali (CSF). Il-medja tal-proporzjon tas-CSF/konċentrazzjoni ta' lamivudine u ta' zidovudine fis-serum 2-4 sigħat wara li jittieħdu mill-ħalq kienet ta' madwar 0.12 u 0.5 rispettivament. Kemm verament kienet il-penetrazzjoni ta' lamivudine fis-CNS u r-relazzjoni ta' dan ma' xi effikaċja klinika mhux magħruf.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' lamivudine hu mezz żgħir ta' tneħħija mill-ġisem. Lamivudine jitneħħa mill-ġisem prinċipalment bħala sekrezzjoni mill-kliwi mingħajr ma' jinbidel. Il-probabbiltà ta' interazzjonijiet metabolici ta' lamivudine mal-prodotti mediċinali hi żgħira minħabba l-ammont limitat ta' metaboliżmu fil-fwied (5-10 %) u ta' irbit fil-plażma.

5'-glukuronid ta' zidovudine huwa l-metabolit prinċipali kemm fil-plażma kif ukoll fl-awrina, li waħdu jkopri madwar 50-80 % tad-doża li tkun ittieħdet u tneħħiet mill-kliwi. 3'-amino-3'-deoxythymidine (AMT) ġie identifikat bħala metabolit ta' zidovudine wara injezzjoni fil-vina.

Eliminazzjoni

Il-half-life ta' lamivudine li ġiet osservata hija bejn 18 u 19 sigħat. Il-medja ta' tneħħija sistemika ta' lamivudine hi ta' madwar 0.32 l/sieġha/kg, l-aktar tneħħija tkun mill-kliwi (> 70%) permezz tas-sistema ta' trasport organiku katjoniku. Studji li saru f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi juru li t-tneħħija ta' lamivudine mill-ġisem tiġi affettwata jekk il-kliwi ma jkunux qed jaħdmu sew. Hemm bżonn li titnaqqas id-doża f'pazjenti li t-tneħħija tal-kreatinina tagħhom tkun ≤ 30 mL/min (ara taqsim 4.2)

Fi studji dwar l-ġħoti ta' zidovudine minn ġol-vina, il-half-life terminali tal-plażma kienet ta' 1.1 sigħat u l-medja ta' tneħħija sistemika kienet 1.6 l/sieġha/kg. It-tneħħija ta' zidovudine mill-kliwi hi stmata li tkun 0.34 l/h/kg, li tindika filtrazzjoni glomerulari u sekrezzjoni tubulari attiva mill-kliwi. Il-konċentrazzjonijiet ta' zidovudine jiżdiedu f'pazjenti b'indeboliment serju tal-kliwi.

Farmakokinetika fit-tfal

Fi tfal ta' aktar minn 5-6 xhur, il-profil farmakokinetiku ta' zidovudine huwa bħal dak fl-adulti. Zidovudine jiġi assorbit tajjeb mill-musrana u fil-livelli kollha ta' dożi studjati fit-tfal u fl-adulti, il-biodisponibilità kienet ta' bejn 60-74% b'medja ta' 65%. Livelli ta' C_{ssmax} kienu ta' $4.45 \mu\text{M}$ ($1.19 \mu\text{g/mL}$) wara doża ta' 120mg ta' zidovudine (f soluzzjoni)/ m^2 ta' surface area tal-ġisem u $7.7 \mu\text{M}$ ($2.06 \mu\text{g/mL}$) f surface area tal-ġisem ta' $180 \text{mg}/\text{m}^2$. Dożi ta' $180 \text{mg}/\text{m}^2$ erba' darbiet kuljum fit-tfal irriżultat f'espożizzjoni simili fid-dem (AUC fuq 24 sieġha ta' $40.0 \text{hr} \mu\text{M}$ jew $10.7 \text{hr} \mu\text{g/mL}$) daqs dożi ta' 200 mg sitt darbiet kuljum f'adulti ($40.7 \text{hr} \mu\text{M}$ jew $10.9 \text{hr} \mu\text{g/mL}$).

F'sitt itfal ta' bejn is-sentejn u t-13-il sena infettati bl-HIV, il-farmakokinetika ta' zidovudine fil-

plażma kienet evalwata meta suġġetti irċewew 120mg/m² ta' zidovudine tlett darbjet kuljum u ukoll wara li qalbu għal 180 mg/m² darbjet kuljum. Espożizzjonijiet sistemici (AUC u C_{max} kuljum) fil-plażma minn f'sistema ta' darbjet kuljum dehret ekwivalenti għal dawk mill-istess doża totali ta' kuljum meta ingħatat fi tliet dożi separati [Bergshoeff, 2004].

Ġeneralment, il-farmakokinetika ta' lamivudine f'pazjenti pedjatriċi hija l-istess bħal ta' l-adulti. Madankollu, il-biodisponibilità assoluta (bejn wieħed u ieħor 55-65%) kienet anqas f'pazjenti pedjatriċi taħt it-12- il sena. Barra minn hekk, valuri sistemici ta' tneħħija kienu akbar f'pazjenti pedjatriċi iżgħar u naqsu skond l-età, biex jilhqqu valuri ta' l-adulti madwar it-12-il sena. Minhabba dawn id-differenzi, id-doża rrakkomandata għal lamivudine fit-tfal (ta' aktar minn tlett xhur u li jiżnu anqas minn 30kg) hija ta' 4mg/kg darbjet kuljum. Din id-doża twassal għal AUC₀₋₁₂ bejn wieħed u ieħor minn 3,800 sa 5,300ng.h/mL. Skoperti riċenti juru li espożizzjoni fi tfal <6 snin jistgħu jonqsu bi 30% meta mqabbla ma' gruppi oħrajn ta' età differenti.. Aktar data li tindirizza dan is-suġġett bħalissa hija mistennija. Fil-preżent, id-data disponibbli ma turix li lamivudine huwa anqas effikaċi f'dan il-grupp ta' età.

Farmakokinetika fit-tqala

Il-farmakokinetika ta' lamivudine u ta' zidovudine kienu l-istess bħal dawk ta' nisa mhux tqal.

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

L-effetti kliniċi ta' lamivudine u ta' zidovudine flimkien li huma relevanti huma anemija, newtropenja u lukopenja.

Mutaġenicità u riskju ta' kancer

La lamivudine u l-anqas zidovudine ma nstabu li huma mutaġeniċi f'testijiet bil-batterji imma, bħal ma jiġri b'analogi nukleosidi oħra, jimpedixxu r-replikazzjoni tad-DNA taċ-ċelluli f'testijiet in vitro fil-mammali bħal l-analiżi tal-limfoma fil-ġrieden.

Lamivudine ma kienx ġenotossiku in vivo f'dożi li rriżultaw f'koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' madwar 40-50 darba aktar mil-livelli kliniċi fil-plażma. Zidovudine wera effetti klastoġeniċi f'testijiet tal-mikronukleju ta' dożi ripetuti mill-halq fil-ġrieden. Limfoċiti tad-demmm periferali minn pazjenti bis-sindromu ta' defiċjenza immuni akkwizita (AIDS) li jkunu fuq kura ta' zidovudine ġew ukoll osservati li jkun fihom numri akbar ta' ksur ta' kromosomi.

Studju bi prova wera li zidovudine jiġi nkorporat fid-DNA nukleari ta' lewkoċiti f'adulti, inklużi nisa tqal, li jkunu qed jieħdu zidovudine għall-kura ta' l-infezzjoni HIV-1, jew biex il-virus ma jithallix jgħaddi mill-omm għall-wild. Zidovudine ġie wkoll inkorporat f'DNA mill-lewkoċiti tad-demmm tal-kurdun fi trabi ta' ommijiet fuq kura ta' zidovudine. Studju dwar jekk il-ġenotossicità taqbiż il-plaċenta f'xadni qabbel zidovudine waħdu ma' tahlita ta' zidovudine u lamivudine f'esponimenti ekwivalenti fil-bniedem. L-istudju wera li feti esposti *in utero* għat-tahlita spicċaw b'livell oghla ta' analogi nukleosidi inkorporati ma' DNA f'organi multipli tal-feti, u wera sinjali ta' *telomere* iqsar minn dawk esposti biss għal zidovudine. L-importanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa.

Il-potenzjal karċinoġeniku ta' lamivudine u zidovudine flimkien għad ma ġiex ittestjat

Fi studji fit-tul dwar karċinoġenicità fil-ġrieden u fil-firien, lamivudine ma wera l-ebda potenzjal karċinoġeniku.

Fi studji fit-tul li saru, dwar il-karċinoġenicità ta' zidovudine meta ttiehed mill-halq, fi ġrieden u firien, ġew osservati tumuri epiteljali fil-vagina li damu ma' tfettxew. Studju dwar il-karċinogenecita ta' gol-vagina li sar wara ikkonferma l-ipotesi li t-tumuri fil-vagina kienu r-riżultat ta' espożizzjoni fit-tul ta' l-epitelju tal-vagina tal-ġrieden għal konċentrazzjonijiet għolja ta' zidovudine mhux metabolizzat li hareġ fl-awrina. Ma ġewx osservati tumuri oħra relatati ma'

zidovudine f'xi wiehed miż-żewġ sessi taż-żewġ speċi.

Barra minn hekk, saru żewġ studji dwar karċinoġeniċità tkunx protetta mill-plaċenta fil-ġrieden. Fi studju minnhom, li kien sar mill-US National Cancer Institute, zidovudine ingħata fl-ogħla dożi ta' tolleranza lil ġrieden tqal bejn it-12 u t-18-il jum ta' ġestazzjoni. Sena wara t-twelid, kien hemm żjieda fl-inċidenza ta' tumuri fil-pulmun, fil-fwied u fil-passaġġ riproduttiv femminili ta' l-ulied li kienu esposti għall-ogħla livell ta' doża (420 mg/kg piż tal-ġisem f'perijodu).

Fit-tieni studju, il-ġrieden ingħataw zidovudine f'dożi sa 40 mg/kg għal 24 xahar, b'esperjazzjoni li tkun bdiet qabel it-twelid fl-għaxar jum ta' ġestazzjoni. Sejbiet relatati mal-kura kienu limitati għal tumuri epiteljali tal-vagina li jifaċċaw wara tul ta' żmien, li kienu deheru b'inċidenza u bi żmien ta' l-okkorrenza simili għal dawk li hargu mill-istudju standard dwar il-karċinoġeniċità meta l-prodott jittiehed mill-halq. It-tieni studju għalhekk ma ta l-ebda sinjali li zidovudine jaġixxi bħala karċinoġen għax jgħaddi mill-plaċenta.

Filwaqt li r-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhuwiex magħruf, din id-dejta tissuggerixxi li l-benefiċċju kliniku li jista' jkun hemm għall-bendmin jegħleb ir-riskju ta' kanċer.

Fi studji dwar it-tossiċità riproduttiva lamivudine wera xi sinjali li jikkawża żieda ta' mwiet minn kmieni ta' embrjoni fil-fniek b'esperjazzjonijiet sistemici relattivament baxxi, li jistgħu jitqabblu ma' dawk tal-bniedem, iżda mhux ma' dawk li jintlaħqu fil-firien anki b'esperjazzjonijiet sistemici għoljin hafna. Zidovudine kellu l-istess effett fuq iż-żewġ speċi, imma biss meta kien hemm esperjazzjonijiet sistemici għoljin hafna. Zidovudine kellu l-istess effett fuq iż-żewġ speċi, imma biss b'esperjazzjonijiet sistemici għoljin hafna. Lamivudine ma kienx teratoġeniku fi studji fuq l-annimali. Meta zidovudine ingħata lil firien waqt organoġenesi f'dożi li huma tossiċi għall-omm, dan irriżulta f'inċidenza akbar ta' deformitajiet, imma l-ebda anormalitajiet tal-fetu ma ġew osservati meta ingħataw dożi iżgħar.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Microcrystalline cellulose (E460),
sodium starch glycollate,
colloidal silicon dioxide,
magnesium stearate

Rita tal-pillola

Hypromellose (E464),
titanium dioxide (E171),
macrogol 400,
polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

Kaxex li jkun fihom pakketti b'folji opaki tal-polyvinyl chloride/fojl jew flixkun abjad tal-ployethylene ta' densita' għolja (HDPE) li jingħalaq b'tapp li ma jinfetgħx faċilment mit-tfal. Kull pakkett ikun fih 60 pilloli miksijin b'rita.

6.6 Prewkazzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

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

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/98/058/001
EU/1/98/058/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Marzu 1998
Data tal-aħħar tiġdid: 13 ta' Frar 2008

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

XX/SSSS

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

ANNEX II

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

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Il-Polonja

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 REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-immaniġġar tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III
TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

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

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Combivir 150mg/300mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine/zidovudine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin b'rita
Pilloli mmarkati biex jinqasmu min-nofs

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/98/058/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-ricetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

combivir

17.IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluz.

18.IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

TIKKETTA TA' FUQ IL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Combivir 150mg/300mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine/zidovudine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin b'rita
Pillola mmarkata biex tinqasam min-nofs

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/98/058/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17.IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18.IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT TAL-FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Combivir 150mg/300mg pilloli miksijin b'rita
lamivudine/zidovudine

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

Kull pillola miksija b'rita fiha
lamivudine 150 mg
zidovudine 300 mg

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

60 pillola miksijin b'rita
Pilloli mmarkati biex jinqasmu minn nofs

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Jittiehed mill-halq

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

EU/1/98/058/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

combivir

17.IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li għandha l-identifikatur uniku inkluż.

18.IDENTIFIKATUR UNIKU – DEJTA LI TISTA' TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Combivir 150mg/300mg pilloli
lamivudine/zidovudine

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

ViiV Healthcare BV

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Combivir 150 mg/300 mg pilloli miksijin b'rita *lamivudine/zidovudine*

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

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

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhum Combivir u għalxiex jintuza

Combivir jintuza biex jikkura l-infezzjoni bl-HIV (virus tal-immunodeficijenza umana) fl-adulti u fit-tfal.

Combivir fih żewġ sustanzi attivi li jintużaw biex jikkuraw infezzjoni bl-HIV: lamivudine u zidovudine. It-tnejn li huma jagħmlu parti minn grupp ta' medicini antiretrovirali msejja *inibituri ta' reverse transcriptase analogi għal nucleoside (NRTI)*.

Combivir ma jfejjaqx għal kolli l-infezzjoni bl-HIV; huwa jnaqqas l-ammont ta' virus fil-ġisem, u jżommu f'livell baxx. Huwa jżid ukoll l-għadd ta' ċelluli CD4 fid-demm. Iċ-ċelluli CD4 huma tip ta' ċelluli tad-demm bojod, li huma importanti biex jgħinu l-ġisem jiggieled l-infezzjoni.

Mhux kulhadd jirrispondi għall-kura b'Combivir bl-istess mod. It-tabib tiegħek jimmonitorja kemm hija effettiva l-kura.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Combivir

Tihux Combivir:

- jekk inti **allergiku** għal lamivudine jew zidovudine, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek **għadd baxx hafna ta' ċelluli homor (anemija)** jew **għadd baxx hafna ta' ċelluli bojod (newtopenija)**.

Iċċekkja mat-tabib tiegħek jekk inti taħseb li xi waħda minn dawn tapplika għalik.

Oqghod attent hafna b'Combivir

Xi persuni li jieħdu Combivir jew taħlita oħra ta' kuri għall-HIV għandhom riskju akbar ta' effetti sekondarji serji. Inti għandek tkun taf li hemm riskji iżjed mis-soltu:

- jekk inti qatt kellek mard tal-fwied, li jinkludi l-epatite B jew C (jekk għandek infezzjoni tal-epatite B, tiqafx tiehu Combivir mingħajr il-parir tat-tabib tiegħek, minhabba li l-epatite tista' titfaċċa mill-ġdid).
- jekk għandek mard tal-kliewi
- jekk inti għandek **piz żejjed** b'mod serju (speċjalment jekk inti mara)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe waħda minn dawn tapplika għalik. It-tabib tiegħek jiddeċiedi jekk is-sustanzi attivi ikunux adattati għalik. Inti jista' jkollok bżonn iżjed check-ups minn haddiehor, li jinkludu testijiet tad-demm, waqt li tkun qed tiehu din il-medicina. Ara Sezzjoni 4 għal aktar informazzjoni.

Oqogħod attent għal sintomi importanti

Xi persuni li jieħdu medicini għall-infezzjoni bl-HIV jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra, li jistgħu jkunu serji. Inti għandek bżonn tkun taf dwar sinjali u sintomi importanti li għandek toqgħod attent għalihom waqt li tkun qed tiehu Combivir.

Aqra l-informazzjoni 'Effetti sekondarji oħra li jista' jkun hemm b'terapija b'taħlita ta' medicini għall-HIV' f'Sezzjoni 4 ta' dan il-fuljett.

Medicini oħra u Combivir

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar **xi medicina oħra**, inkluż medicini magħmulin mill-ħxejjex jew medicini oħrajn li inti xtrajt mingħajr riċetta.

Ftakar biex tgħid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti tibda tiehu medicina ġdida waqt li tkun qed tiehu Combivir.

Dawn il-medicini m'għandhomx jintużaw ma' Combivir:

- prodotti medicinali oħra li fihom lamivudine, biex tikkura **infezzjoni bl-HIV jew tal-epatite B**
- emtricitabine, biex tikkura infezzjoni bl-HIV
- stavudine, biex tikkura **infezzjoni bl-HIV**
- ribavirin, jew injezzjonijiet ta' ganciclovir biex tikkura **infezzjonijiet virali**
- doži għoljin ta' **co-trimoxazole** (antibijotiku)
- cladribine, użata biex tikkura l-**lewkimja taċ-ċelluli ċiljati**

Għid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tigi kkurat bi kwalunkwe waħda minn dawn.

Xi medicini jistgħu jżidu l-probabbiltà li inti jkollok effetti sekondarji, jew iġġielu l-effetti sekondarji jmorru għall-agħar. Dawn jinkludu:

- sodium valproate, biex jikkura l-epilessija
- interferon, biex jikkura infezzjonijiet virali
- pyrimethamine, biex jikkura l-malarja u infezzjonijiet parassitiċi oħra
- dapsone, biex jilqa' kontra pulmonite u biex jikkura infezzjonijiet fil-ġilda
- fluconazole jew flucytosine, biex jikkura infezzjonijiet bil-fungu bħal candida
- pentamidine jew atovaquone, biex jikkura infezzjonijiet parassitiċi bħal pulmonite b'Pneumocystis jirovecii (ħafna drabi ssir referenza għaliha bħala PCP)
- amphotericin jew co-trimoxazole, biex jikkura infezzjonijiet bil-fungu u bil-batterji
- probenecid, biex jikkura l-gotta u kundizzjonijiet jixbhuha, u jingħata ma' xi antibijotiċi biex jagħmilhom aktar effettivi
- methadone, jintuża bħala sostitut tal-eroina
- vincristine, vinblastine jew doxorubicin, biex jikkuraw il-kanċer.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-medicini.

Xi medicini jkollhom interazzjoni ma' Combivir

Dawn jinkludu:

- **clarithromycin**, antibijotiku

jekk qed tiehu clarithromycin, hu d-doża tieghek mill-anqas sagħtejn qabel jew wara li tiehu Combivir.

- **phenytoin**, biex jikkura l-epilessija.

Ghid lit-tabib tieghek jekk inti qed tiehu phenytoin. It-tabib tieghek jista' jkollu bżonn jimmonitorjak waqt li tkun qed tiehu Combivir.

- mediċini (normalment likwidi) li fihom **sorbitol u alkohol ieħor taz-zokkor** (bħal xylitol, mannitol, lactitol jew maltitol), jekk jittiehdu regolament.

Ghid lit-tabib jew lill-ispiżjar **tieghek** jekk qed tiġi kkurat b'xi waħda minn dawn.

Tqala

Jekk inti tqila, jekk tinqabad tqila, jew jekk qed tippjana li toħroġ tqila, kellem lit-tabib tieghek dwar ir-riskji u l-benefiċċji għalik u għat-tarbija tieghek jekk tiehu Combivir.

Combivir u mediċini jixbhuh jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji fi trabi li għadhom fil-ġuf. Jekk tkun haċt Combivir waqt it-tqala tieghek, it-tabib tieghek jista' jirrikjedi li jsiru testijiet regolari tad-demem u testijiet dijanjostiċi oħrajn biex jimmonitorja l-iżvilupp tal-wild tieghek. Fi tfal li ommhom tkun haċt NRTIs waqt it-tqala, il-benefiċċju mill-ħarsien kontra l-HIV kien ikbar mir-riskju tal-effetti sekondarji.

Treddigh

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

Ammont żgħir tal-ingredjenti f'Combivir jista' jgħaddi wkoll fil-ħalib tas-sider tieghek.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

Combivir jista' jġieghelek tistordi u għandu effetti sekondarji oħra li, bihom tkun anqas pront.

Issuqx u thaddimx magni jekk m'intix thossok f'sikte.

Combivir fih is-sodium

- Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) għal kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandek tiehu Combivir

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tieghek. Dejjem għandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispiżjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Ibla' l-pilloli Combivir ma' ftit ilma. Combivir jista' jittiehed mal-ikel jew mingħajru.

Jekk ma tistax tibra' l-pilloli shaħ, tista' tfarrakhom u thallathom ma' ftit ikel jew ma' xarba, u tiehu d-doża kollha minnufih.

Żomm kuntatt regolari mat-tabib tieghek.

Combivir jgħin biex jikkontrolla l-kundizzjoni tiegħek. Inti għandek bżonn tibqa' tiegħu kuljum biex iżżomm il-marda tiegħek milli tmur għall-agħar. Inti xorta tista' tiżviluppa infezzjonijiet u mard ieħor marbut mal-infezzjoni bl-HIV.

Żomm kuntatt mat-tabib tiegħek u tiqafx tiegħu Combivir minghajr il-parir tat-tabib tiegħek.

Kemm għandek tiegħu

Tfal u adoloxxenti li jiżnu 30 kg jew aktar:

Id-doża tas-soltu ta' Combivir hija pillola waħda darbtejn kuljum.

Hu l-pilloli f'hinijiet regolari, filwaqt li thalli madwar 12-il siegħa bejn pillola u oħra.

Tfal li jiżnu bejn 21 u 30 kg

Id-doża ta' Combivir li s-soltu wieħed jibda biha hija nofs pillola ($\frac{1}{2}$) li tittiehed filgħodu u pillola waħda shiħa li tittiehed filgħaxija.

Tfal li jiżnu bejn 14 u 21 kg

Id-doża ta' Combivir li s-soltu wieħed jibda biha hija nofs pillola ($\frac{1}{2}$) li tittiehed filgħodu u nofs pillola ($\frac{1}{2}$) li tittiehed filgħaxija.

Għal tfal li jiżnu anqas minn 14-il kg lamivudine u zidovudine (is-sustanzi ta' Combivir) għandhom jittiehdu separatament.

Jekk għandek xi problema fil-kliewi, id-doża tiegħek tista' tinbidel.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk dan japplika għalik.

Jekk tiegħu Combivir aktar milli suppost

Jekk aċċidentalment tiegħu ż-żejjed Combivir għid b'dan lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek, jew ikkuntattja d-dipartiment tal-emergenza ta' spatar qrib tiegħek għal aktar pariri.

Jekk tinsa tiegħu Combivir

Jekk tinsa tiegħu doża, ħudha malli tiftakar. Imbagħad kompli l-kura tiegħek bħal qabel. Tiħux doża doppja biex tpatti għal doża li tkun insejt tiegħu.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Il-kura b'Combivir hafna drabi tikkawża tnaqqis fix-xaħam mir-riglejn, mid-dirgħajn u mill-wieċ (lipoatrofija). Dan it-tnaqqis ta' xaħam fil-gisem intwera li mhuwiex kompletament reversibbli għal kollox wara li twaqqaf zidovudine. It-tabib tiegħek għandu jissorvelja għal sinjali ta' lipoatrofija. Għid lit-tabib tiegħek jekk tinnota xi tnaqqis ta' xaħam mir-riglejn, mid-dirgħajn, u mill-wieċ. Meta jseħhu dawn is-sinjali, Combivir għandu jitwaqqaf u l-kura tal-HIV tiegħek tinbidel.

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

Meta tkun qed tiġi kkurat għall-HIV, huwa diffiċili tgħid jekk sintomu huwiex effett sekondarju ta' Combivir jew ta' mediċini oħra li tkun qed tiegħu, jew effett tal-marda tal-HIV innifisha.

Ghalhekk huwa importanti hafna li tkellem lit-tabib tieghek dwar kwalunkwe tibdiliet f'saħħtek.

Flimkien mal-effetti sekondarji għal Combivir elenkati hawn taht, jistgħu jiżviluppaw kundizzjonijiet oħra waqt li tittiehed terapija b'taħlita ta' mediċini għall-HIV.

Huwa importanti li taqra l-informazzjoni aktar l-isfel f'din is-sezzjoni taht 'Effetti sekondarji oħra li jista' jkun hemm terapija b'taħlita ta' mediċini għall-HIV'.

Effetti sekondarji komuni hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **aktar minn persuna 1 minn kull 10:**

- uġiġħ ta' ras
- thossok imdardar (*tqalligh*).

Effetti sekondarji komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 10:**

- taqla' (rimettar)
- dijarea
- uġiġħ fl-istonku
- telf t'aptit
- thossok stordut
- għeja, nuqqas ta' enerġija
- deni (temperatura għolja)
- thossok ma tiflaħx b'mod generali
- diffikultà biex torqod (insomnja)
- uġiġħ u skonfort fil-muskoli
- uġiġħ fil-ġogi
- sogħla
- mniefer irritat jew inixxi
- raxx fil-ġilda
- jaqa' x-xagħar (alopecja).

Effetti sekondarji komuni li jistgħu jidhru minn testijiet tad-demmi huma:

- għadd baxx ta' ċelluli ħomor (anemija) jew għadd baxx ta' ċelluli bojod (newtropenija jew lewkopenija)
- zieda fil-livell ta' enzimi tal-fwied
- zieda fl-ammont ta' bilirubin fid-demmi (sustanza li jipproduċiha l-fwied) li tista' ġġiegħel il-ġilda tieghek tidher safra.

Effetti sekondarji mhux komuni

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 100:**

- thossok bla nifs
- gass
- ħakk
- dghjufija fil-muskoli.

Effett sekondarju mhux komuni li jista' jidher minn testijiet tad-demmi huwa:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli involuti fit-tgħaqid tad-demmi (tromboċitopenija) jew kull tip ta' ċelluli tad-demmi (panċitopenija)

Effetti sekondarji rari

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna wahda minn kull 1000:**

- reazzjoni allergika serja li tikkawża nefha fil-wieċ, l-ilsien jew il-gerżuma li tista' twassal għal diffikultà biex wiehed jibla' jew jiehu n-nifs
- disturbi fil-fwied, bħal suffeja, fwied kbir aktar mis-soltu, jew xaħam fil-fwied, infjammazzjoni (*epatite*).

- aċidożi lattika (aċidu lattiku żejjed fid-demm, ara s-sezzjoni li jmiss, “Effetti sekondarji oħra li jista’ jkun hemm b’terapija b’tahlita ta’ mediċini għall-HIV”)
- infjammazzjoni tal-frixa (*pankreatite*)
- uġiġh fis-sider, mard tal-muskolu tal-qalb (*kardjomijopatiya*) aċċessjonijiet (*konvulzjonijiet*)
- Thossok dipress jew anzjuż, ma tkunx tista’ tikkonċentra, thossok bi nġhas
- indiġestjoni, disturb fit-togħma
- tibdil fil-kulur tad-dwiefer, tal-ġilda jew tal-ġilda fuq ġewwa ta’ ħalqek
- thossok qisek għandek l-influenza – tkexxix ta’ bard u għaraq
- thoss tingiż fil-ġilda (torqodlok))
- sensazzjoni ta’ dghjufija fir-riglejn u fid-dirgħajn
- diżintegrazzjoni tat-tessut tal-muskolu
- titrix
- tgħaddi l-awrina b’mod aktar frekwenti
- tkabbir tas-sider fl-irġiel.

Effetti sekondarji rari li jistgħu jidhru f’testijiet tad-demm huma:

- żieda f’enzima msejha amylase.
- mudullun tal-għadam li ma jipproduċix ċelluli ħomor tad-demm ġodda (*aplasja pura taċ-ċelluli l-ħomor*).

Effetti sekondarji rari hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw **sa persuna waħda minn kull 10,000:**

Effett sekondarju rari hafna li jista’ jidher minn tesijiet tad-demm huwa:

- mudullun tal-għadam li ma jipproduċix ċelluli tad-demm ħomor jew bojod ġodda (anemija aplastika).

Jekk ikollok effetti sekondarji

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew idejgħek, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f’dan il-fuljett.

Effetti sekondarji oħra li jista’ jkun hemm b’terapija b’tahlita ta’ mediċini għall-HIV

Terapija b’tahlita ta’ mediċini bħal Combivir tista’ tikkawża kundizzjonijiet oħra li jiżviluppaw waqt il-kura tal-HIV.

Infezzjonijiet tal-passat jistgħu jerġgħu jfiġġu b’qawwa

Persuni b’infezzjoni avanzata tal-HIV (AIDS) għandhom sistemi immuni dgħajfa, u hemm probabbiltà akbar li jiżviluppaw infezzjonijiet serji (infezzjonijiet opportunistiċi). Meta dawn il-persuni jibdew il-kura, huma jistgħu jinnutaw li infezzjonijiet moħbija tal-passat jerġgħu jfiġġu b’qawwa, filwaqt li jikkawżaw sinjali u sintomi ta’ infjammazzjoni. Dawn is-sintomi x’aktarx li huma kkawżati mis-sistema immuni tal-ġisem li tkun qed issir aktar b’saħħitha, biex il-ġisem jibda’ jiggieled dawn l-infezzjonijiet.

Minbarra infezzjonijiet opportunistiċi, jistgħu jseħħu wkoll disturbi awtoimmuni (kondizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessuti f’saħħithom tal-ġisem) wara li tibda tiegħu mediċini għall-kura tal-infezzjoni tal-HIV tiegħek. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħħu diversi xhur wara l-bidu tal-kura tiegħek. Jekk tinnota xi sintomi ta’ infezzjoni jew sintomi oħra bħal dghjufija fil-muskoli, dghjufija li tibda fl-idejn u s-saqajn u timxi ’l fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġha jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament għall-kura meħtieġ.

Jekk inti jkollok xi sintomi ta’ infezzjoni waqt li tkun qed tiegħu Combivir:

Ghid lit-tabib tieghek immedjatament. Tihux medicini ohra għall-infezzjoni mingħajr il-parir tat-tabib tieghek.

Acidoži lattika hija effett sekondarju rari iżda serju

Xi persuni li jkunu qed jieħdu Combivir jiżviluppaw kundizzjoni msejha acidoži lattika, flimkien ma' fwied kbir aktar mis-soltu.

Acidoži lattika tiġi kkawżata minn acidu lattiku li jingemgħa fil-gisem. Hija rari; jekk issehh, ġeneralment tiżviluppa wara ftit xhur ta' kura. Hija tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, billi tikkawża insuffiċjenza tal-organi interni.

L-acidoži lattika hija aktar probabbli li tiżviluppa f'persuni li għandhom mard tal-fwied, jew f'persuni b'esagerazzjoni ta' piż żejjed (hoxnin hafna), speċjalment in-nisa.

Sinjali ta' acidoži lattika jinkludu:

- Tieħu nifs fil-fond, mghaġġel, bi tbatija
- hedla tan-nghas
- titrix jew dgħjufija fid-dirghajn u r-riglejn
- thossok imdardar (nawsja), taqla' (rimettar)
- ugiġh fl-istonku.

Waq t il-kura tieghek, it-tabib jimmonitorjak għal sinjali ta' acidoži lattika. Jekk ikollok kwalunkwe sintomu minn dawn imsemmijin hawn fuq, jew xi sintomi ohra li jinkwetawk:

Ara t-tabib tieghek mill-aktar fis possibbli.

Inti jista' jkollok problemi bl-għadam

Xi persuni li jieħdu terapija b'tahlita ta' medicini għall-HIV jiżviluppaw kundizzjoni msejha ostejonekrozi. B'din il-kundizzjoni, partijiet mit-tessut tal-għadam imutu minħabba nuqqas ta' provvista tad-demem lejn l-għadam. Persuni għandhom aktar probabbiltà li jkollhom din il-kundizzjoni:

- jekk ikun ilhom jieħdu terapija mħallta għal żmien twil
- jekk huma jkunu qed jieħdu wkoll medicini antiinfjammatorji msejha korikosteroidi
- jekk jixorbu l-alkoħol
- jekk is-sistema immuni tagħhom hija dgħajfa hafna
- jekk għandhom piż żejjed.

Sinjali ta' ostejonekrozi jinkludu:

- ebusija fil-ġogi
- ugiġh (speċjalment fil-ġenbejn, fl-irkoppa u fl-ispalla)
- diffikultà biex tiċċaqlaq.

Jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn is-sintomi:

Ghid lit-tabib tieghek.

Effetti ohra jistgħu jidhru mit-testijiet tad-demem

Terapija b'tahlita ta' medicini għall-HIV tista' tikkawża wkoll:

- zieda fil-livelli ta' acidu lattiku fid-demem, li f'okkazzjonijiet rari tista' twassal għal acidoži lattika

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Combivir

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-kartuna.

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

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. Kontenuttal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Combivir

Is-sustanzi attivi huma lamivudine u zidovudine. Is-sustanzi l-oħra huma:

- Il-qalba tal-pillola; microcrystalline cellulose, sodium starch glycollate (gluten free), magnesium stearate, colloidal silicon dioxide
- Il-kisja b'rita; hypromellose, titanium dioxide, macrogol 400, u polysorbate 80

Kif jidher Combivir u l-kontenut tal-pakkett

Il-pilloli Combivir miksijin b'rita jigu f'folji jew fi flixken. Kull pakkett jkun fih 60 pillola miksija b'rita. Huma pilloli minn bojod għal jagħtu ħarira fl-isfar, forma ta' kapsula, b'sinjal imnaqqax fin-nofs, u mmarkati bil-kodiċi GXFC3 fuq iż-żewġ naħat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Manifattur

Delpharm Poznań Spółka
Akcyjna
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Il-Polonja

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ViiV Healthcare BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort
L-Olanda

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

België/Belgique/Belgien

ViiV Healthcare srl/bv
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Lietuva

ViiV Healthcare BV
Tel: + 370 80000334

България

ViiV Healthcare BV
Тел.: + 359 80018205

Luxembourg/Luxemburg

ViiV Healthcare srl/bv
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)10 85 65 00

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
cz.info@gsk.com

Magyarország

ViiV Healthcare BV
Tel.: + 36 80088309

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
dk-info@gsk.com

Malta

ViiV Healthcare BV
Tel: + 356 80065004

Deutschland

ViiV Healthcare GmbH
Tel.: + 49 (0)89 203 0038-10
viiv.med.info@viivhealthcare.com

Nederland

ViiV Healthcare BV
Tel: + 31 (0)33 2081199

Eesti

ViiV Healthcare BV
Tel: + 372 8002640

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00

Ελλάδα

GlaxoSmithKline Μονοπρόσωπη Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

España

Laboratorios ViiV Healthcare, S.L.
Tel: +34 900 923 501
es-ci@viivhealthcare.com

Polska

GSK Services Sp. z o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

France

ViiV Healthcare SAS
Tél.: + 33 (0)1 39 17 6969
Infomed@viivhealthcare.com

Portugal

VIIIVHIV HEALTHCARE, UNIPessoal, LDA
Tel: + 351 21 094 08 01
viiv.fi.pt@viivhealthcare.com

Hrvatska

ViiV Healthcare BV
Tel: +385 800787089

România

ViiV Healthcare BV
Tel: + 40 800672524

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

ViiV Healthcare S.r.l
Tel: + 39 (0)45 7741600

Κύπρος

ViiV Healthcare BV
Τηλ: + 357 80070017

Latvija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 371 80205045

Slovenija

ViiV Healthcare BV
Tel: + 386 80688869

Slovenská republika

ViiV Healthcare BV
Tel: + 421 800500589

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)8 638 93 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom (Northern Ireland)

ViiV Healthcare BV
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

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