

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin BioPartners 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita Ribavirin BioPartners fiha 200 mg ta' ribavirin.

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pillola miksija b'rita, tonda, bajda u mzaqqa fuq żewġ naħat.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ribavirin BioPartners huwa indikat għal trattament ta' infezzjoni b'virus (HCV) ta' epatite Ċ kronika fl-adulti, fi tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti u għandu jkun użat biss bħala parti minn programm ta' terapija li jingħata flimkien ma' interferon alfa-2b. Monoterapija b'Ribavirin m'għandhiex tintuża.

M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà jew l-effikaċja meta jintuża Ribavirin ma' xorta oħra ta' interferon (i.e. mhux alfa-2b).

Pazjenti inkonsapevoli

Pazjenti adulti: Ribavirin BioPartners huwa indikat għall-użu, flimkien ma' interferon alfa-2b, għal trattament f'pazjenti adulti bit-tipi kollha ta' epatite Ċ kronika hliet ġenotip 1, li ma kienux ikkurati qabel, mingħajr fwied mhux kompensat, b'alanine aminotransferase (ALT) għoli, li huma pożittivi għal ribonucleic acid virali HCV-RN) ta' epatite Ċ (ara sezzjoni 4.4).

Tfal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti: Ribavirin BioPartners huwa intenzjonat biex jintuża, fi programm ta' terapija kkombinat ma' interferon alfa2b, għal trattament fi tfal minn 3 snin 'il fuq u adolexxenti, li għandhom it-tipi kollha ta' epatite Ċ kronika hliet ġenotip 1, li ma kienux ikkurati qabel, mingħajr fwied mhux kompensat, u li huma pożittivi għal HCV-RNA.

Meta tkun qed tittiehed id-deċiżjoni biex il-kura tiġi differita sakemm isiru adulti, huwa importanti li jkun ikkonsidrat il-fatt li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir. Mhux ċert jekk din l-inibizzjoni tat-tkabbir hiji reversibbli. Id-deċiżjoni jekk għandhiex tingħata l-kura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jkunu f'leww għall-kura li tkun ingħatat qabel

Pazjenti adulti: Ribavirin BioPartners hu indikat għall-użu biex jingħata flimkien ma' interferon alfa-2b, għat-trattament ta' pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika li qabel kienu wrew rispons (binnormalizzazzjoni ta' ALT fi tmiem il-kura) għal monoterapija ta' interferon alfa, iżda li wara rkadew (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija għandha tinbeda, u tkun monitorata, minn tabib li għandu esperjenza fil-ġestjoni tal-epatite Ċ kronika.

Ribavirin BioPartners għandu jintuża kombinat ma' interferon alfa-2b.

Jekk jogħgbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristici tal-Prodott fil-Qosor (SPC) ta' interferon alfa-2b għall-informazzjoni speċifika għal dak il-prodott dwar kif tinghata riċetta.

Doża li għandha tinghata

Id-doża ta' Ribavirin BioPartners hi bażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Il-pilloli Ribavirin BioPartners għandhom jittiehdu mill-halq kuljum f'żewġ doži mqassmin (filgħodu u filgħaxija) mal-ikel.

Pazjenti adulti:

Id-doża ta' Ribavirin BioPartners hija bbażata fuq kemm jiżen tal-pazjent (**Tabella 1**).

Ribavirin BioPartners għandu jittiehed flimkien ma' interferon alfa-2b (3 miljun unità internazzjonali [MIU] tliet darbiet kuljum fil-ġimgħa). L-għażla tar-reġimen kombinat hija bbażata fuq il-karatteristici tal-pazjent. Ir-reġimen mogħti għandu jkun magħżul skont l-effikaċja u s-sigurtà mistennija mill-kura mħallta għall-pazjent individwali (ara sezzjoni 5.1).

Piż tal-pazjent (kg)	Doża ta' kuljum ta' Ribavirin BioPartners	Numru ta' pilloli miksija b'rita ta' 200 mg
< 65	800 mg	4 ^a
65 - 80	1,000 mg	5 ^b
81 - 105	1,200 mg	6 ^c
> 105	1,400 mg	7 ^d

a: 2 filgħodu, 2 filgħaxija

b: 2 filgħodu, 3 filgħaxija

c: 3 filgħodu, 3 filgħaxija

d: 3 filgħodu, 4 filgħaxija

Pilloli miksija b'rita Ribavirin BioPartners f'kombinazzjoni ta' interferon alfa-2b:

Fuq bażi tar-riżultati mill-provi kliniċi, huwa rakkomandat li l-pazjenti jkunu trattati għal mill-anqas sitt xhur. Waqt dawm il-provi kliniċi meta pazjenti kienu trattati għal mill-anqas sena, pazjenti li ma wrewx rispons viroloġiku wara sitt xhur ta' trattament (HCV-RNA taħt il-limitu ta' taħt li jista' jitkejjel) kellhom anqas probabilità li jksbu rispons viroloġiku sostnut (HCV-RNA taħt il-limitu ta' taħt li jista' jitkejjel sitt xhur wara li twaqqaf ittrattament).

Tul tat-trattament għal pazjenti – li qatt ma kienu hadu din il-kura qabel

- **Ġenotipi li mhumiex 1:** Id-deċiżjoni sabiex il-kura tiġi estiża għal sena f'pazjenti b'HCV-RNA negattiv wara sitt xhur ta' kura għandha tkun ibbażata fuq fatturi ta' pronjożi oħrajn (eż età > 40 sena, sess maskili, fibrozi *bridging*).

Kemm għandha ddum il-kura – Kura mill-ġdid

- **Ġenotip 1:** It-trattament għandu jitkompla għal perijodu iehor ta' sitt xhur (i.e., total ta' sena) f'pazjenti li jkollhom HCV-RNA negattiv wara sitt xhur ta' trattament.
- **Ġenotip li mhux 1:** Id-deċiżjoni sabiex it-trattament jiġi estiż għal sena f'pazjenti b'HCV-RNA negattiv wara sitt xhur ta' trattament għandha tkun ibbażata fuq parametri pronjożi oħra (eż., età > 40 sena, ġens maskili, fibrozi li tgħaqqad).

Tfal ta' 3 snin u akbar, u adoloxxenti:

Nota: Għal pazjenti li jiżnu < 47 kg, jew li ma jistgħux jibilghu pilloli, soluzzjoni orali ta' ribavirin hi disponibbli u għandha tintuża jekk ikun hemm bżonn).

Id-dożaġġi għat-tfal u adoloxxenti jiġu deċiżi skont il-piż tal-ġisem għal Ribavirin BioPartners u skont l-erja tassuperfiċje tal-ġisem għal interferon alfa-2b.

Doża li għandha tinghata għat-terapija kombinata b'interferon alfa-2b:

Fi studji kliniċi li saru f' din il-popolazzjoni ribavirin u interferon alfa-2b intużaw f' doži ta' 15 mg/kg/jum u 3 miljun unità internazzjonali (MIU)/m² tliet darbiet fil-gimgha rispettivament (**Tabella 2**).

Tabella 2 Doża ta' Ribavirin BioPartners bażata fuq il-piż tal-gisem meta jintuża f' kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti		
Piż tal-gisem (kg)	Doża ta' kuljum ta' Ribavirin BioPartners	Numru ta' pilloli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	3 pilloli ^a
50 - 65	800 mg	4 pilloli ^b
> 65	Irreferi għat-tabella ta' dożagġi tal-adulti (Tabella 1)	

^a1 filghodu, 2 filghaxija

^b2 filghodu, 2 filghaxija

Kemm għandu jdum it-trattament fi tfal u l-adolexxenti

- **Genotip 2 jew 3:** Hu rakkomandat li l-kura għandha ddum 24 gimgha.

Tibdil fid-doża għal pazjenti kollha

Jekk ikun hemm reazzjonijiet avversi severi jew abnormalitajiet fir-riżultati tal-laboratorju waqt it-terapija b'ribavirin u interferon alfa-2b, ibdel dawn id-dożagġi ta' kull prodott jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjonijiet avversi jbatu. Ġew żviluppanti linji gwida fi provi kliniċi għal tibdil fid-doża (ara Linji Gwida għal Tibdil fid-Doża, **Tabella 3**). Peress li jista' jkun importanti għar-riżultat tat-terapija kemm il-pazjent jiehu t-trattament, id-doża għandha tinzamm qrib id-doża rakkomandata standard. Mhux eskluż il-fatt li tnaqqis fid-doża ta' ribavirin jista' jkollu impatt negattiv fuq ir-riżultati tal-effikaċja.

Tabella 3 Linji gwida għal modifikazzjonijiet fid-dożagġ skont parametri tal-laboratorju			
Valuri tal-laboratorju	Naqqas id-doża ta' kuljum ta' Ribavirin BioPartners biss (ara nota 1) jekk:	Naqqas id-doża ta' interferon alfa-2b biss (ara nota 2), jekk:	Waqf it-terapija mhallta meta l-valur tat-test t'hawn taht jġi rrapportat **
Emoglobina	< 10 g/dl	-	< 8.5 g/dl
Adulti: Emoglobina f' pazjenti li għandhom mard tal-qalb stabbli Tfal u adolexxenti: mhux applikabbli (ara sezzjoni 4.4)	Tnaqqis f' emoglobina ta' ≥ 2 g/dl waqt kwalunkwe perijodu ta' 4 gimghat waqt it-trattament (tnaqqis permanenti fid-doża)		< 12 g/dl wara 4 gimghat ta' tnaqqis did-doża
Lewkoċiti	-	$< 1.5 \times 10^9/l$	$< 1.0 \times 10^9/l$
Newtrofil	-	$< 0.75 \times 10^9/l$	$< 0.5 \times 10^9/l$
Plejtlets	-	$< 50 \times 10^9/l$ (adulti) $< 70 \times 10^9/l$ (tfal u adolexxenti)	$< 25 \times 10^9/l$ (adulti) $< 50 \times 10^9/l$ (tfal u adolexxenti)
Bilirubin – Dirett	-	-	2.5 x ULN*
Bilirubin – Indirett	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (adulti) > 5 mg/dl (għal > 4 gimghat) (tfal u adolexxenti ikkurati b'interferon alfa-2b),
Kreatinina fis-Serum	-	-	> 2.0 mg/dl

Tnehhija tal-Krejinina	-	-	Waqf Ribavirin BioPartners jekk CrCl < 50 ml/minuta
Alanine aminotransferase (ALT) jew Aspartate aminotransferase (AST)	-	-	2 x linja bażi u > 10 x ULN* jew 2 x linja bażi u > 10 x ULN*

* Il-limitu ta' fuq tan-normal

** I rreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) għal interferon alfa-2b għal tagħrif dwar tibdil u twaqqif tad-doża.

Nota 1: F'pazjenti adulti l-ewwel tnaqqis tad-doża ta' Ribavirin BioPartners tkun ta' 200 mg/jum (hlief li f'pazjenti li jkunu qed jirċievu l-1,400 mg, it-tnaqqis tad-doża għandu jkun b'400 mg/jum). Jekk ikun hemm bżonn, it-tieni tnaqqis tad-doża ta' Ribavirin BioPartners tkun b'200 mg/jum oħra. Pazjenti li jkollhom id-doża ta' Ribavirin BioPartners imnaqqsa għal 600 mg kuljum jirċievu pillola waħda ta' 200 mg filghodu u żewġ pilloli ta' 200 mg filghaxija.

F'pazjenti tfal u adolexxenti ikkurati b' Ribavirin BioPartners ma' interferon alfa-2b, naqqas id-doża ta' Ribavirin BioPartners għal 7.5 mg/kg/jum.

Nota 2: F'pazjenti adulti u tfal u adolexxenti ikkurati b' Ribavirin BioPartners ma' interferon alfa-2b, naqqas id-doża ta' interferon alfa-2b b' nofs id-doża.

Populazzjonijiet speċjali

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi: Il-farmakokinetika ta' ribavirin tinbidel f'pazjenti li għandhom il-kliwi ma jaħdimx sew minhabba li jidher tnaqqis fit-tnehhija tal-krejinina f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tkun valutata fil-pazjenti kollha qabel ma jinbeda ribavirin. Pazjenti li għandhom rata ta' tnehhija ta' kreatinina ta' < 50 ml/minuta m'għandhomx jiġu trattati b'ribavirin (ara sezzjoni 4.3). Individwi li għandhom funzjoni indebolita tal-kliwi għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni fir-rigward tal-iżvilupp ta' anemija. Jekk ilkreatinina fis-serum toghla għal > 2.0 mg/dl (**Tabella 3**), Ribavirin BioPartners u interferon alfa-2b għandhom jitwaqqfu.

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied: Ma dehret ebda azzjoni farmakokinetika reċiproka bejn Ribavirin BioPartners u l-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ta' ribavirin m'huwa meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-użu ta' ribavirin hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment serju tal-fwied jew cirrozi dikompensata (ara sezzjoni 4.3).

L-użu fl-anzjani (≥ 65 sena): Ma jidher li hemm xi effett sinifikanti konness mal-età fuq il-farmakokinetiċi ta' ribavirin. Madankollu, bħal f'pazjenti iżgħar, il-funzjoni renali għandha tiġi determinata qabel ma Ribavirin jibda jingħata (ara sezzjoni 5.2).

L-użu f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena: Ribavirin jista' jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b fi tfal ta' 3 snin jew aktar u adolexxenti. L-għażla dwar liema formulazzjoni tingħata tkun ibbażzata fuq il-karatteristiċi individwali tal-pazjent (ara sezzjoni 4.1). Is-sigurtà u l-effettività ta' ribavirin ma' għamlet oħra ta' interferon (i.e. mhux alfa-2b) f'dawn il-pazjenti ma' għewx evalwati.

Pazjenti li fl-istess waqt ikollhom ukoll infezzjoni b'HCV/HIV: Pazjenti li qed jiehdu trattament b'inibitur ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) flimkien ma' ribavirin u interferon alfa-2b jista' jkollhom riskju akbar ta' tossiċità mitokondrijali, aċidosi lattika u dikompensazzjoni epatika (ara sezzjoni 4.4). Jekk joghgbok irreferi wkoll għat-tagħrif tal-prodott għal prodotti antiretrovirali mediċinali.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanzi mhux attivi.
- Nisa waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.3). Ribavirin BioPartners m'għandux jinbeda qabel ma jinkiseb rapport ta' riżultat negattiv għat-test tat-tqala eżatt qabel tinbeda t-terapija.
- Treddigh
- Storja ta' mard kardijaku sever minn qabel li jinkludi mard kardijaku instabbli jew mhux kontrollat, fis-sitt xhur ta' qabel (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti b'kundizzjonijiet mediċi severi u li jdghajfu.
- Pazjenti b'insuffiċjenza kronika renali, pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 50 ml/minuta u/jew li qegħdin fuq emodjalizi.
- Indeboliment sever tal-fwied (Klassifikazzjoni ta' Child Pugh B jew Ċ) jew ċirrosi mhux ikkumpensata tal-fwied.
- Mard tad-demem (eż., talessimja, anemija tat-tip sickle cell).
- Huwa kontra-indikat li tinbeda kura bi peginterferon alfa-2b f'pazjenti HCV/HIV b'ċirrozi u punteġġ Child-Pugh ≥ 6.

Tfal u adoloxxenti:

- Jekk ikun hemm, jew hemm storja ta' kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar f'każ ta' dipressjoni severa, hsibijiet ta' suwiċidju, jew tentattivi ta' suwiċidju.

Minhabba l-ghoti fl-istess hin ta' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b:

- Epatite awtoimmuni jew storja b' mard awtoimmuni.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Psikjatriku u Sistema Nervuża Ċentrali (SNĊ):

Effetti severi tas-SNĊ, b'mod partikolari dipressjoni, hsibijiet suwiċidali jew tentattivi ta' suwiċidju deheru f'xi pazjenti waqt l-użu b'terapija kombinata b'ribavirin ma' interferon alfa-2b, u anki wara li t-trattament twaqqaf u prinċipalment fis-sitt xhur ta' wara. Fost it-tfal u l-adoloxxenti ttrattati b'ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b, hsibijiet jew tentattivi suwiċidali kienu rappurtati aktar ta' spiss milli f'pazjenti adulti (2.4 % kontra 1 %) waqt it-trattament u fis-6 xhur ta' wara t-trattament. Bhal ma ġara f'pazjenti adulti, tfal u adoloxxenti wkoll kellhom reazzjonijiet psikjatriċi avversi oħra (eż., dipressjoni, burdati emozzjonali, u nġhas). Effetti oħra marbuta mas-SNĊ kienu jinkludu mġieba aggressiva (xi drabi kontra individwi oħra, bħal hsiebijiet ta' omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u bidliet fl-istat mentali deheru b'alfa interferons. Il-pazjenti għandhom ikunu osservati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidher dan ittip ta' sintomi, it-tabib li qed jordna dawn il-mediċini għandu jzomm f'rasu kemm jistgħu jkunu serji dawn l-effetti mhux mixtieqa, u għandu jqis il-htieġa għall-ġestjoni terapewtika xierqa. Jekk sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-aghbar, jew jiġu identifikati hsibijiet suwiċidali, huwa rakkomandat li t-trattament b'Ribavirin u peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b jitwaqqaf, u lpazjent jibqa' taht osservazzjoni, b'interventi għal għajnuna psikjatrika xierqa.

Pazjenti b'disturbi psikjatriċi severi eżistenti jew bi storja: Jekk ikun meqjus li meħtieġ jinbeda trattament b'Ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b f'pazjenti adulti li jkollhom jew xi darba kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi severi, dan għandu jinbeda biss wara li jkun ġie zgurat li l-kundizzjoni psikjatrika ġiet dijanjostikata u kkontrollata b'terapija individwali xierqa. L-użu ta' Ribavirin u interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b fi tfal u adoloxxenti li jkollhom jew xi darba kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw minn sustanzi:

Pazjenti infettati b'HCV li jkollhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi (alkoħol, cannabis, eċċ) ikunu f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi eżistenti minn qabel jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk kura b'alpha interferon titqies bhala meħtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' ko-morbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal għal użu ta' sustanzi oħra għandu jiġi stmat bir-reqqa u mmanigġjat b'mod xieraq qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk ikun meħtieġ, għandu jiġi kkunsidrat affront inter-dixxiplinarju li jinkludi professjonist fil-kura tas-saħħa mentali jew speċjalista tal-

vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu lil pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li tkun twaqqfet il-kura. Huwa rakkomandat intervent bikri għal disturbi psikjatriċi u użu ta' sustanzi li jiffaċċaw mill-ġdid jew li jizviluppaw.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa' 48 ġimġha f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa' 17-il sena, telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Id-dejta fuq żmien itwal li hemm dwar tfal ikkurati bit-tahlita kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm ittardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (> 15 perċentwali tnaqqis fil-perċentwali tat-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21 % tat-tfal minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li tnehhew minn fuq il-kura.

Stima tal-benefiċċju/riskju fit-tfal skont il-każ:

Il-benefiċċju mistenni mill-kura għandu jintiżen bir-reqqa mas-sejbiet dwar is-sigurtà li deheru fi tfal u adolexxenti fil-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

- Huwa importanti li jkun ikkonsidrat li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir, li għadu mhux ċert jekk tistax titregġa' lura.
- Ir-riskju għandu jintiżen mal-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal indikazzjoni li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), mard ieħor li jista' jkollu effetti negattiv fuq l-avvanz tal-marda (bħal ko-infezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi ta' pronjożi fuq ir-rispons, (genotip ta' l-HCV u viral load).

Kull meta jkun possibli it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturità sesswali.

Skont riżultati ta' studji kliniċi, l-użu ta' ribavirin bħala monoterapija mhux effettiv u Ribavirin m'għandux jinghata waħdu. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' din il-kombinazzjoni kienu stabbiliti biss permezz tal-pilloli ta' ribavirin flimkien mas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' interferon alfa-2b.

Il-pazjenti kollha fl-istudji magħżula dwar l-epatite C kronika kellhom bijopsija tal-fwied qabel ma' dahlu flistudju, imma f'ċertu każijiet (i.e. pazjenti b'genotip 2 u 3), it-trattament jista' jkun possibbli mingħajr konferma istoloġika. Il-linji gwida għal trattament attwali għandhom jiġu kkonsultati biex ikun stabbilit jekk il-bijopsija tal-fwied hiex meħtieġa qabel ma tinbeda l-kura.

Emolisi: Tnaqqis fil-livelli ta' emoglobina għal < 10 g/dl kien osservat f'sa 14 % ta' pazjenti adulti u 7 % ta' tfal u adolexxenti trattati b'ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi kliniċi. Għalkemm ribavirin m'għandux effetti kardjovaskulari diretti, l-anemija assoċjata ma' ribavirin tista' tirriżulta f'pejgħorament tal-funzjoni kardijaka, jew tharrix tas-sintomi ta' mard koronarju, jew it-mejn. Għalhekk, ribavirin għandu jinghata b'attenzjoni lil pazjenti li ġa għandhom mard kardijaku (ara sezzjoni 4.3). L-istat kardijaku għandu jkun eżaminat qabel tinbeda t-terapija u osservat klinikament waqt it-terapija; jekk isehħ xi deterjorament, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kardjovaskulari: Pazjenti adulti li kellhom storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardijaku, u/jew disturbi aritmici attwali jew fil-passat, għandhom ikunu osservati mill-qrib. Hu rakkomandat li daww il-pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel jittiehdulhom elettrokardjogrammi qabel u waqt il-kors tal-kura. Arritmiji kardijaċi (prinċipalment supraventrikulari) ġeneralment jirrispondu għal terapija konvenzjonali imma għandu mnejn ikun hemm bżonn li titwaqqaf it-terapija. M'hemmx tagħrif dwar tfal u adolexxenti bi storja ta' mard kardijaku.

Sensittività eċċessiva akuta: Jekk tiżviluppa reazzjoni ta' sensittività eċċessiva akuta (eż. urtikarja, anġjodema, jidjiequ l-bronki, anafilassi), Ribavirin għandu jitwaqqaf minnufih u tinbeda terapija medika xierqa. F'każijiet ta' raxx tal-ġilda momentarja m'hemmx għalfejn jitwaqqaf it-trattament.

Tibdil fl-ghajnejn: Ribavirin jintuża fi trattament flimkien ma' alfa interferons. Retinopatija, li tinkludi emorraġġi retinali, tnixxijiet tar-retina, papilloedema, newropatija ottika u sadda tal-arterja jew vina tar-retina li tista' twassal għal telf tal-vista kienu rappurtati f'xi każijiet ta' terapija kkombinata ma' alfa interferons. Il-pazjenti kollha għandhom jkollhom eżami tal-ghajnejn fil-bidu. Kull pazjent li jilmenta minn tnaqqis jew telf tal-vista għandu jiġi eżaminat bir-reqqa minnufih. Pazjenti li jkollhom disturbu tal-ghajnejn minn qabel (eż. dijabete jew retinopatija ta' sensittività eċċessiva) għandu jkollhom eżamijiet tal-ghajnejn waqt terapija kkombinata b'alfa interferons. It-terapija kkombinata b'alfa interferons għandha titwaqqaf f'pazjenti li jkollhom disturbu għodda tal-ghajnejn jew li jaggravaw.

Funzjoni tal-fwied: Kull pazjent li jiżviluppa b'mod sinifikanti anormalitajiet fil-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament għandu jkun osservat mill-qrib. Waqqaf it-trattament f'dawk il-pazjenti li jiżviluppaw dewmien fil-markers ta' koagulazzjoni tad-demem li jista' jindika nuqqas ta' kumpens tal-fwied.

Potenzjal li taggrava l-immunosoppressjoni: Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun kienu rrapportati li jseħhu fi żmien 3 sa 7 ġimgħat wara l-ġħoti ta' peginterferon u ribavirin flimkien ma' azathioprine. Din il-majelotossicità kienet reversibbli fi żmien 4 sa 6 ġimgħat wara l-waqfien tatterapija antivirali għall-HCV u ta' azathioprine mogħti flimkien u ma reġgħetx sehhet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kull wahda mill-kura wahda (ara sezzjoni 4.5).

Monitoraġġ supplimentari tat-tirojde speċifiku għal tfal u adolexxenti:

Madwar 12 sa 21 % tat-tfal trattati b'ribavirin u interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat) żviluppaw zieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH). Madwar 4 % ohra kellhom tnaqqis momentarju taht l-aktar limitu normali baxx. Qabel ma tinbeda terapija b'interferon alfa-2b, il-livelli ta' TSH għandhom jiġu valorizzati u kull abnormalità li tinstab f'dak il-hin għandha tiġi trattata b'terapija konvenzjonali. It-terapija b'interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat) tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistgħu jinżammu fil-medda normali permezz tal-mediċini. Funzjoni hażina tat-tirojdi waqt it-trattament b'ribavirin u interferon alfa-2b u waqt il-kura b'ribavirin and peginterferon alfa-2b kienet innutata. Jekk jinstabu abnormalitajiet tat-tirojdi, l-istat tat-tirojdi tal-pazjent għandu jitqies u jiġi kkurat kif ikun klinikament xieraq. It-tfal u adolexxenti għandhom ikunu monitorati kull 3 xhur għal sinjali li jistgħu juru funzjoni hażina tat-tirojdi (eż. TSH).

Infezzjoni fl-istess hin b'HCV/HIV:

Tossicità mitokondrijali u aċidożi lattika:

Kawtela għandha tittiehed f'individwi li rriżultaw pożittivi għal HIV u li huma ko-infettati b'HCV li qed jirċievu trattament bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u t-trattament assoċjat b'interferon alfa-2b/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għal HIV li qed jirċievu programm ta' trattament ta' NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni l-markers ta' tossicità mitokondrijali u aċidosi lattika meta jingħata ribavirin. B'mod partikulari:

- it-tehid ta' Ribavirin BioPartners ma' didanosine mhux rakkomandat minhabba r-riskju ta' tossicità mitokondrijali (ara sezzjoni 4.5).
- it-tehid ta' Ribavirin BioPartners ma' stavudine għandu jiġi evitat sabiex ir-riskju ta' tossicità mitokondrijali miż-żewġ mediċini jkun limitat.

Pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV li jkollhom ċirrozi fi stat avanzat:

Pazjenti infettati fl-istess hin li jkollhom ċirrozi avanzata li jkunu qed jirċievu terapija anti-retrovirali attiva hafna (HAART) jista' jkollhom riskju akbar ta' dikompens epatiku u mewt. Iz-żieda ta' trattament b'interferoni alfa jew f'tahlita ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti. Fatturi mal-linja bażi ohrajn f'pazjenti infettati fl-istess hin li jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' dikompens epatiku jinkludu trattament b'didanosine u konċentrazzjonijiet oġhla ta' bilirubin fis-serum.

Pazjenti infettati fl-istess hin li qed jirċievu kemm trattament antiretrovirali (ARV) u kontra l-epatite għandhom jiġu osservati mill-qrib, u jkollhom il-punteġġ Child-Pugh ikkalkulat waqt it-trattament. Pazjenti li jgħaddu għal nuqqas ta' kumpens epatiku għandu jkollhom it-trattament tagħhom kontra l-epatite mwaqqaf minnufih u t-trattament ARV assessjat mill-ġdid.

Abnormalitajiet ematoloġiċi f' pazjenti infettati fl-istess hin b' HCV/HIV:

Pazjenti li jkollhom HCV/HIV fl-istess hin li jkunu qed jirċievu trattament b' peginterferon alfa-2b/ribavirin u HAART jistgħu jkunu f' riskju akbar li jiżviluppaw abnormalitajiet ematoloġiċi (bħala neutropenja, tromboċitopenja u anemija) meta mqabbla ma' pazjenti infettati b' HCV biss. Ghalkemm, il-biċċa l-kbira jistgħu jkunu ġestiti bi tnaqqis fid-doża, monitoraġġ mill-qrib ta' parametri ematoloġiċi għandu jsir f' dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.2 u hawn isfel "Testijiet tal-laboratorju" u sezzjoni 4.8).

Patients trattati b' ribavirin u zidovudine jinsabu f' riskju oġhla li jiżviluppaw anemija, għalhekk l-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b' għadd baxx ta' CD4:

Hemm tagħrif limitat disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà (N = 25) f' pazjenti li huma infettati fl-istess hin b' HCV/HIV, b' għadd ta' CD4 ta' anqas minn 200 ċellula/ μ l. Kawtela hija mehtieġa fit-trattament għal pazjenti b' għadd baxx ta' CD4.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittiehdu fl-istess hin ma' terapija għal HCV għal għarfien u ġestjoni minhabba t-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-potenzjal li jista' jkun hemm tossiċitajiet f' daqqa b' Ribavirin BioPartners u peginterferon alfa-2b.

Disturbi dentali u periodontali: Disturbi dentali u periodontali li minhabba fihom jistgħu jaqgħu ssnien, kienu rapportati f' pazjenti li kienu qed jiehdu terapija kombinata ta' ribavirin u interferon alfa-2b. Barra minn hekk, il-halq xott jista' jagħmel hsara lis-snien u r-riti mukużi fil-halq waqt trattament kombinat fit-tul b' ribavirin u interferon alfa-2b. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom darbtejn kuljum sew u jkollhom eżamijiet mediċi b' mod regolari. Barra minn hekk, xi pazjenti jistgħu jirrimettu. Jekk jiġri dan għandhom ilaħalhu halqhom sew wara.

Testijiet tal-laboratorju: Qabel ma tinbeda t-terapija fil-pazjenti kollha għandhom isiru t-testijiet ematoloġiċi standard u kimiċi tad-demem (għadd sħiħ u divrenzjali ta' ċelluli tad-demem [CBC], l-għadd ta' plejtlets, elettroliti, kreatinin fis-serum, testijiet tal-funzjoni tal-fwied u tal-aċidu uriku). Livelli aċċettabbli tal-linja bazi li jistgħu jitqiesu bħala linji gwida qabel tinbeda t-terapija b' Ribavirin huma:

- Emoglobina Adulti: Adulti: ≥ 12 g/dl (nisa); ≥ 13 g/dl (irġiel)
Tfal u adolexxenti: ≥ 11 g/dl (nisa); ≥ 12 g/dl (irġiel)
- Plejtlets $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Għadd ta' Newtrofil $\geq 1,500/\text{mm}^3$

Evalwazzjonijiet tal-laboratorju għandhom isiru fit-2 u r-4 ġimġha tat-terapija, u kultant żmien wara dan, kif ikun xieraq. L-HCV-RNA għandhom jitkejlu perjodikament waqt il-kura (ara sezzjoni 4.2).

Għal nisa li jista' jkollhom it-tfal: Pazjenti nisa għandu jkollhom testijiet tat-tqala ta' rutina kull xahar waqt it-tqala u għal 4 xhur wara. L-imsieħba nisa ta' pazjenti rġiel għandu jkollhom testijiet ta' tqala ta' rutina kull xahar waqt il-kura u għal seba' xhur wara (ara sezzjoni 4.6).

L-aċidu uriku għandu mnejn jizdied b' ribavirin minhabba l-emolizi; għalhekk, il-potenzjal għall-iżvilupp ta' gotta għandu jkun osservat b' attenzjoni f' pazjenti predisposti.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati minn studji *in vitro* li fihom intużaw preparazzjonijiet ta' mikrożomi tal-fwied kemm tal-bniedem kif ukoll tal-firien ma indikaw l-ebda metabolizmu ta' ribavirin medjat mill-eżima ta' cytochrome P450. Ribavirin ma jimpedixxi l-eżimi ta' cytochrome P450. M'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossiċità li ribavirin jinduċi l-eżimi tal-fwied. Għalhekk, hemm probabilità minima li jseħħu interazzjonijiet bażati fuq l-eżima P450.

Permezz ta' effett inibitorju fuq inosine monophosphate dehydrogenase, ribavirin jista' jfikkil ilmetabolizmu ta' azathioprine u possibbilment iwassal għall-akkumulazzjoni ta' 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), li kienet assoċjata ma' majelotossicità f' pazjenti kkurati b' azathioprine. L-użu ta' peginterferon alfa pegilati u ribavirin flimkien ma' azathioprine għandu jiġi evitat. F' każijiet individwali fejn il-benefiċċju ta' l-ghoti ta' ribavirin flimkien ma' azathioprine jiġġustifika r-riskju potenzjali, huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza ematoloġika mill-viċin waqt l-użu flimkien ma' azathioprine biex jiġu identifikati sinjali ta' majelotossicità, u f' dan il-każ il-kura b' dawn il-medicini għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni bejn ribavirin u prodotti mediċinali oħra, hlief għal peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b u antaċidi.

Interferon alfa-2b: L-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi ma kienu nnotati bejn ribavirin u peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi studju farmakokinetiku b' dozi multipli.

Antaċidi: Il-bijodisponibilità ta' ribavirin 600 mg kienet imnaqqsa meta nġhata flimkien ma' antaċidu li kien fih manjesju aluminju u simethicone; AUC_{0-12} tnaqqas b' 14 %. Jista' jkun li l-bijodisponibilità tnaqqset f' dan l-istudju minħabba l-ittardjar tal-ġarr ta' ribavirin jew pH modifikata. Din l-azzjoni reċiproka mhix ikkonsiderata klinikament rilevanti.

Analogi ta' nukleoside: L-użu ta' analogi ta' nukleoside, waħidhom jew flimkien ma' nukleosides oħra, irriżulta f' aċidozi lattika. Farmakoloġikament, ribavirin iżid il-metaboliti fosforilati ta' nukleosidi purini *in vitro*. Din l-attività tista' twassal għal riskju akbar ta' aċidozi lattika kkaġunata minn analogi ta' nucleoside tal-purina (eż. didanosine jew abacavir). L-użu fl-istess hin ta' Ribavirin BioPartners u didanosine mhux rakkomandat. Rapporti ta' tossicità mitokondrijali, l-aktar aċidozi lattika u pankreatite, li minnhom ftit kienu letali, kienu rapportati (ara sezzjoni 4.4).

Kien rapportat li l-anemija hraxet minħabba ribavirin meta zidovudine ikun parti mill-programm ta' terapija li jintuża biex jittratta HIV għalkemm il-mekkanizmu eżatt għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minħabba r-riskju oġhla ta' anemija (ara sezzjoni 4.4). Konsiderazzjoni għandha tingħata sabiex zidovudine jitbiddel fil-kombinazzjoni antiretrovirali tat-trattament (ART) jekk dan kien qed jingħata bħala parti mill-programm ta' trattament. Dan ikun importanti b' mod partikolari f' pazjenti bi storja ta' anemija minħabba li hađu zidovudine.

Kull possibilità ta' interazzjoni tista' tippersisti sa xaharejn (hames half-lives għal ribavirin) wara l-waqfien tat-terapija b' ribavirin minħabba l-half-life twil (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda evidenza li ribavirin jagħmel xi interazzjonijiet ma' l-impedituri ta' reverse transcriptase mhux nucleosides jew impedituri ta' protease.

F' publikazzjonijiet hemm rapporti li ma jaqblux dwar is-sejbiet li kien hemm bl-ghotja f' daqqa ta' abacavir u ribavirin. Xi dejta tindika li pazjenti ko-infettati b' HIV/HCV li jkunu qed jieħdu ART li jkun fiha abacavir jista' jkollhom riskju li jkollhom rata ta' rispons aktar baxxa għat-terapija b' interferon pegilat/ribavirin. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent meta ż-żewġ medicini jingħataw f' daqqa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

L-użu ta' Ribavirin BioPartners hu kontraindikata waqt it-tqala.

Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku:

- Fertilità: Fi studji fuq l-annimali, ribavirin ikkaġuna effetti reversibbli fuq l-ispermatogenezi (ara sezzjoni 5.3).
- Teratogeniċità: Possibilità ta' effetti teratogeniċi u/jew embrijoċidali ġew murija għal ribavirin fl-ispeċi tal-annimali kollha li fuqhom saru studji xierqa, b' dozi baxxi daqs ta' frazzjoni waħda ekwivalenti għall-waħda f' għoxrin tad-doża rakkomandata fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3).

- Ġenotossicità: Ribavirin jinduċi l-ġenotossicità (ara sezzjoni 5.3).

Pazjenti nisa: Ribavirin m'għandux jintuża minn nisa waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3). Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 5.3). It-terapija b'Ribavirin m'għandhiex tinbeda qabel ma jinkiseb riżultat negattiv ta' test tat-tqala preċiż qabel tinbeda t-terapija. Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw mezzi kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal erba' xhur wara li jkun spicċa t-trattament; testijiet tat-tqala ta' rutina kull xahar għandhom isiru matul dan iż-żmien. Jekk it-tqala sseħħ waqt it-trattament, jew sa erba' xhur minn wara li jintemm it-trattament, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju sinifikanti għal teratoġenicità tal-fetu.

Pazjenti rġiel u n-nisa msieħba tagħhom: Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'imsieħba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu Ribavirin (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3). Ribavirin jakkumula fiċ-ċelluli u jiġi eliminat minn ġol-ġisem bil-mod hafna. Mhux magħruf jekk ir-ribavirin li jinsab fl-isperma jeżerċita l-effetti teratoġeniċi possibbli jew dawk fuq il-ġeni fuq l-embriju/fetu tal-bniedem. Għalkemm tagħrif minn madwar 300 tqala b'missirijiet li ġew esposti għal ribavirin kienu segwiti b'mod prospettiv, ma wrewx zieda fir-riskji ta' malformazzjonijiet meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali, jew xi forma ta' malformazzjoni oħra, il-pazjenti rġiel jew is-iesha tagħhom nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b'Ribavirin u sa seba' xhurwara l-kura. Irġiel li ssieħba tagħhom hija tqala għandhom jingħataw struzzjonijiet sabiex jużaw kondom sabiex inaqqsu kemm jista' jkun ir-riskju li jgħaddu ribavirin lis-sieħba.

Treddigh: Mhux magħruf jekk ribavirin jitnixxix fil-halib tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ribavirin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu fuq il-hila biex issuq u thaddem magni; madankollu, interferon alfa-2b użati b'mod kombinat għandu mnejn ikollhom effett. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw gheja kbira, hedla jew konfużjoni waqt it-trattament għandhom ikunu avzati biex jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Pazjenti adulti:

Is-sigurtà ta' ribavirin hija evalwata minn tagħrif miġbur minn erba' studji kliniċi f'pazjenti li ma kellhom ebda esponiment għal interferon (pazjenti inkonsapevoli dwar interferon): zewġ provi studjaw ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b, zewġ provi studjaw ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b.

Pazjenti trattati b'interferon alfa-2b u ribavirin wara li rkadew minn terapija b'interferon jew li huma trattati għal perijodu iqsar x'aktarx li jkollhom profil ta' sigurtà itjeb minn dak li huwa deskritt hawn taht.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 4** huma bażati fuq l-esperjenza ta' provi kliniċi f'pazjenti li kienu inkonsapevoli ttrattati għal sena shiħa u wara t-tqegħid fis-suq. Għadd ta' reazzjonijiet avversi, ġeneralment attribwiti għal terapija b'interferon imma li ġew irraportati fil-kuntest ta' terapija ta' epatite C (f'kombinazzjoni ma' ribavirin) huma wkoll elenkati f'**Tabella 4**. Ukoll, irreferi għal Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' peginterferon alfa-2b u interferon 2b għal reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu attribwiti għal monoterapija tal-interferoni. Fil-klassifika tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht titli ta' frekwenzi bil-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħuf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżzlu l-ewwel.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rapportati b'Ribavirin ma' interferon alfa-2b pergilat jew

interferon alfa-2b waqt provi kliniċi jew wara t-tqeghid fis-suq	
Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni bil-batteri (inkluża sepsi), infezzjoni bil-fungu, influwenza, infezzjoni tal-passaħħ tan-nifs, bronkite, herpes simplex, sinusite, otitis media, flissjoni, infezzjoni fil-passaġġ awrinarju
Mhux komuni:	Infezzjoni fis-sit tal-injezzjoni, infezzjoni fil-parti t'isfel tal-apparat respiratorju
Rari:	Pnewmonja*
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmu mhux speċifikat
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika	
Komuni hafna:	Anemija, newtropenja
Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenja
Rari hafna:	Anemija aplastika*
Mhux maghruf:	Aplasja pura taċ-ċellula ħamra, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombotika
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Sensittività eċċessiva għal mediċina
Rari:	Sarkoijdosi*, artrite rewmatika (toħroġ mill-ġdid jew taggrava)
Mhux maghruf:	Sindromu Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematosi sistemiku, vaskulite, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urikarja, anġjodema, tidjieq tal-bronki, anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni:	Ipotajrojdiżmu, Ipertajrojdiżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjon	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija, iperurikemija, ipokalcemija, dizidrazzjoni, žieda fl-aptit
Mhux komuni:	Dijabete mellitus, ipertrigliceridemja*
Disturbi psikjatriċi	
Komuni hafna:	Dipressjoni, insomnija, ansjetà, burdati emozzjonali, insomnja
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, psikosi, mġieba aggressiva, konfużjoni, aġitazzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, imġieba anormali, nervożità, disturbi fl-irqad, tnaqqis ta' xewqa sesswali, apatija, ħolm anormali, biki
Mhux komuni:	Tenattivi ta' suwiċidju, attakk ta' paniku, alluċinazzjoniet
Rari:	Disturbi bipolari*
Rari hafna:	Suwiċidju*
Mhux maghruf:	Ħsibijiet dwar omiċidju*, manija*, bidla fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Uġigħ ta' ras, sturdament, halq xott, tiddgħajfef il-konċentrazzjoni
Komuni:	Amnesija, tfixkil fil-memorja, sinkope, emigranja, ataksja, paraesteżija, disfonja, telf fit-toghma, ipoestesija, iperestesija, ipertonja, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, tregħid, diġewsja
Mhux komuni:	Newropatija, newropatija periferali
Rari:	Attakki ta' puplesja (konvułsjoni)*

Rari hafna:	Emorraġija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polinewropatija*
Mhux maghruf:	Puplesija fil-wiċċ, mononewropatiji
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Disturbi tal-vista, vista imċajpra, konguntivite, irritazzjoni fl-ghajjn, uġigh fl-ghajnejn, vista abnormali, disturb ital-glandola lakrimali, ghajjn xotta
Rari:	Emorraġiji retinali*, retinopatiji (li jinkludu edema makulari)*, sadda tal-arterja retinali*, sadda talvina retinali*, newrite ottika*, papilloedema*, tnaqis flakuwita viżwali jew fil-kamp viżwali*, tnixxijiet mir-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertiġini, smiġh jhzien/jintilef, tinnite, uġigh fil-widhejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjoni, takikardja
Mhux komuni:	Infart mijokardijaku
Rari:	Kardjomijopatija*, arithmija*
Rari hafna:	Iskemija kardijaka*
Mhux maghruf:	Effużjoni fil-perikardju*, perikardjite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, fwawar
Rari:	Vaskulite
Rari hafna:	Iskemija periferali*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni hafna:	Dispnea, soghla
Komuni:	Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni fil-passaġġ tan-nifs, kongestjoni tas-sinus, kongestjoni nażali, rinorea, zieda fit-tnixxija ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, uġigh faringolarinġeali, soghla mhix produttiva
Rari hafna:	Infiltrati pulmonari*, pneumonite*, pneumonite interstizzjali*
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, remettar, tqalligh, uġigh addominali
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, ulċera fil-halq, kolite, uġigh fil-kwadrant lemini ta' fuq, dispepsja, ittella' mill-istonku*, glossite, kejlite, nefha addominali, hanek bid-demem, ġingivite, ippurgar maħlul, disturbi fis-snien, stitikezza, gass
Mhux komuni:	Pankreatite, uġigh fil-halq
Rari:	Kolite iskemika
Rari hafna:	Kolite ulċerattiva*
Mhux maghruf:	Disturbi periodontali, disturbi dentali
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Epatomegalija, suffejra, iperbilirubinemija*
Rari hafna:	Epatotossiċita (li jinkludi mewt)*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	Alopeċja, hakk, ġilda xotta, raxx
Komuni:	Psorjasi, psorjasi aggravat, ekżema, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, raxx eritematsi, issir għarqab bil-lejl, iperidrozi, dermatite, akne, furunklu, eritema, urtikarja, disturb ital-ġilda, tbenġil, zieda fl-gharaq, tessut tax-xagħar mhux normali, disturbi fid-dwiefer*
Rari:	Sarkojożi tal-ġilda
Rari hafna:	Sindromu ta' Stevens Johnson*, nekrolisi epidermali tossika*, eritema multiforme*

Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessut konnettiv	
Komuni hafna:	Artralġja, uġiġh fil-muskoli, uġiġh muskoluskelettriku
Komuni:	Artrite, uġiġh fid-dahar, spażmi fil-muskoli, uġiġh fl-estremità
Mhux komuni:	Uġiġh fl-ġhadam, dgħjufija fil-muskoli
Rari:	Rabdomijolisi*, mijositi*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Frekwenza biex tghaddi l-awrina, poliurja, awrina anormali
Rari:	Indebiliment renali, insuffiċjenza tal-kliewi*
Rari hafna:	Sindromu nefrotiku*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	
Komuni:	<u>Nisa:</u> amenorrea, menorragja, disturbi menstrwali, dismenorrea, uġiġh fis-sider, disturb ovarjan, disturb vaġinali. <u>Rġiel:</u> impotenza, prostatite, funzjoni hażina ta' l-erezzjoni, nuqqas ta' funzjoni sesswali (mhux speċifikata)*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, gheja, tregħid, temperatura għolja, mard bżal ta' l-influenza, astenja, irritabilità
Komuni:	Uġiġh fis-sider, skumdità fis-sider, edema periferali, thossok mitluq, uġiġh fissit tal-injezzjoni, thossok anormali, għatx
Mhux komuni:	Edema fil-wieċ
Rari:	Nekrosi fis-sit tal-injezzjoni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Tnaqqis fil-piż
Komuni:	Qalb tgedwed

* Peress li ribavirin jiġi preskritt bi prodott ta' alfa interferon u l-lista elenkata ta' reazzjonijiet avversi kienet tinkludi l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq ma tippermettix kwantifikazzjoni preċiża tal-frekwenzi, il-frekwenza rapportata haw fuq hi mill-provi kliniċi meta ribavirin intuża flimkien ma' interferon alfa-2b (perġilat jew mhux perġilat)

Tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' emoglobulina b' > 4 g/dl kien osservat fi 30 % tal-pazjenti trattati b' ribavirin u peginterferon alfa-2b u 37 % tal-pazjenti trattati b' ribavirin u interferon alfa-2b. Il-livelli ta' emoglobina niżlu għal inqas minn 10 g/dl f' 14 % ta' pazjenti adulti u 7 % fi tfal u adoloxxenti ttrattati b' ribavirin flimkien ma' jew peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b.

Il-maġġoranza tal-każijiet ta' anemija, newtopenija u tromboċitopenija kienu hġief (gradi 1 jew 2 tal-WHO). Kien hemm xi każijiet ta' newtopenja aktar severa f' pazjenti ttrattati b' ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b (grad 3 tal-WHO: 39 minn 186 [21 %]; u grad 4 tal-WHO: 13 ta' 186 [7 %]); lewkopenja grad 3 tal-WHO kienet rapportata wkoll f' 7 % ta' dan il-grupp ta' trattament.

Żieda fl-acidu uriku u fil-valuri indiretti ta' bilirubin assoċjati ma' emolizi kienet osservata f' xi pazjenti trattati b' ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b fi provi kliniċi, imma l-valuri marru lura għal dawk tal-livelli bażi ta' riferiment wara erba' ġimġhat minn meta ntemmet it-terapija. Fost dawk il-pazjenti b' livelli ta' acidu uriku għoli li kienu ttrattati b' kombinazzjoni, kien hemm għadd żgħir hafna ta' pazjenti li żviluppaw għatx klinika, iżda hadd minnhom ma kellu bżonn tibdil fit-trattament jew kellu jitwaqqaf milli jipprosegwi bil-provi kliniċi.

Pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV:

Għal pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV li qed jirċievu ribavirin f' kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b, reazzjonijiet avversi oħra (li ma kienux irrappurtati f' pazjenti b' infezzjoni wahda) li kienu irrappurtati fl-istudji bi frekwenza > 5 % kienu: kandidiżja orali (14 %), lipodistrofija akkwizita (13 %), tnaqqis fil-linfoċiti CD4 (8 %), tnaqqis fl-aptit (8 %), żieda fil-gamma-glutamyltransferase i (9 %), uġiġh fid-dahar (5 %), żieda tal-amylase fid-demmm (6 %),

zieda fl-aċidu lattiku fid-demm (5 %), epatite ċitolitika (6 %), zieda fil-lipase (6 %) u uġiġh firriġel/drieġh (6 %).

Tossiċità mitokondrijali:

Tossiċità mitokondrijali u aċidozi lattika kienu rrapportati f'pazjenti pożittivi għall-HIV li kienu qed jirċievu kors ta' NRTI flimkien ma' ribavirin għall-infezzjoni fl-istess hin b'HCV (ara sezzjoni 4.4).

Valuri tal-laboratorju għal pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV:

Għalkemm tossiċitajiet ematoloġiċi ta' newtropaenja, trombocitopenija u anemija seħhew b'mod aktar ta' spiss f'pazjenti li kellhom infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin, il-maġġoranza setgħu jiġu ġestiti b'tibdil fid-doża u rari kien meħtieġ li jitwaqqaf it-trattament qabel iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Anormalitajiet ematoloġiċi kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b. Fi Studju 1 (ara sezzjoni 5.1), tnaqqis fl-għadd assolut tan-newtrofili taħt il-500 ċellula/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets għal taħt 50,000/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti li kienu jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Anemija (emoglobina < 9.4 g/dl) kienet irrapportata fi 12 % (23/194) tal-pazjenti trattati b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tnaqqis fil-limfoċiti CD4:

Trattament b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-4 ġimghat mingħajr tnaqqis fil-perċentwali ċellulari ta' CD4+. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kien riversibbli bi tnaqqis tad-doża jew twaqqif tat-terapija. L-użu ta' ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b ma deherx li kelli impatt negattiv fuq il-kontroll ta' viraemja bl-HIV waqt it-terapija jew fiż-żmien ta' follow-up. Hemm tagħrif limitat (N = 25) dwar is-sigurtà f'pazjenti li jkollhom infezzjoni fl-istess hin b'għadd ta' ċelluli CD4+ < 200/μl (ara sezzjoni 4.4).

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittiehdu fl-istess hin ma' terapija HCV għal għarfien u ġestjoni tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-potenzjal ta' tossiċitajiet f'daqqa b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tfal u adoloxxenti:

F'taħlita ma' peginterferon alfa-2b

Fi prova klinika b'107 pazjent tifel u tifla u adoloxxenti (3 sa 17-il sena) ikkurati b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, bidliet fid-doża kienu meħtieġa f'25 % tal-pazjenti, l-aktar komuni minhabba anemija, newtropaenja jew telf tal-piż. B'mod ġenerali, il-profil tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal u l-adoloxxenti kien simili għal dak li deher fl-adulti, għalkemm hemm tħassib marbut speċifikament mal-grupp pedjatriku fuq l-inibizzjoni tat-tkabbir. Waqt terapija kombinata għal 48 ġimgha b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin, dehret inibizzjoni tat-tkabbir, li mhux magħruf jekk jistax jitregġa' lura (ara sezzjoni 4.4). Telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni ħafna waqt il-kura (fi tniem il-kura, medja perċentwali tat-tnaqqis fil-piż mil-linja bażi u fil-perċentwali tat-tnaqqis fit-tul kienu ta' 15 perċentwali u 8 perċentwali, rispettivament) u l-veloċità tat-tkabbir ġiet imfixkla (< tlelet perċentwali f'70 % tal-pazjenti).

Fi tniem l-24 ġimgha ta' sorveljanza wara l-kura, il-perċentwali medja ta' tnaqqis fil-piż u t-tul mil-linja bażi kienu baqgħu ta' 3 perċentwali u 7 perċentwali, rispettivament, u 20 % tat-tfal baqgħu b'inibizzjoni ta' tkabbir (rata ta' tkabbir < it-tlelet perċentwali). Minn dejta interim mill-parti follow-up fuq żmien twil ta' dan l-istudju, 22 % (16/74) tat-tfal kellhom > 15 perċentwali tnaqqis fil-perċentwali tat-tul, li minnhom 3-itfal (4 %) kellhom > 30 perċentwali tnaqqis minkejja li kienu ilhom aktar minn sena mingħajr kura. B'mod partikolari, tnaqqis fil-medja perċentwali tat-tul fl-ewwel sena ta' sorveljanza fuq żmien twil kien l-aktar prominenti fit-tfal ta' qabel l-età tal-pubertà (ara sezzjoni 4.4).

F'dan l-istudju, l-aktar reazzjonijiet avversi li ħarġu fl-individwi kollha kienu: temperatura għolja (80 %), uġiġh ta' ras (62 %), newtropaenja (33 %), għeja (30 %), anoressija (29 %) u ħmura fis-sit ta'

l-injezzjoni (29 %). Individwu wiehed biss kellu jwaqqaf il-kura minhabba reazzjoni avversa (tromboċitopenija). Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudju kienu hfief jew moderati fil-qawwa tagħhom. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrapportati f'7 % (8/107) ta' l-individwi kollha u kienu jinkludu uġiġh fis-sit ta' l-injezzjoni (1 %), uġiġh fl-estermittajiet (1 %), uġiġh ta' ras (1 %), newtopenija (1 %) u temperatura għolja (4 %). Reazzjonijiet avversi importanti li tfaċċaw f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti bil-kura kienu: nervożità (8 %), aggressjoni (3 %), rabja (2 %), dipressjoni/burdata ta' dipressjoni (4 %) u ipotajrojdiżmu (3 %) u 5 individwi ngħataw kura b'levothyroxine għal ipotajrojdiżmu/TSH għoli.

Flimkien ma' interferon alfa-2b

Fi provi kliniċi b'118 tfal u adolexxenti ta' 3 sa 16-il sena kkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin, 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B' mod ġenerali, il-profil ta' reazzjoni avversa fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti li kienet studjata kien simili għal dak osservat fl-adulti, għalkemm l-impediment ta' żvilupp huwa ta' thassib speċifiku għall-popolazzjoni pedjatrika, peress li tnaqqis perċentwali fit-tul (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 9 fil-mija) u fil-perċentwali tal-piż (tnaqqis perċentwali medju ta' 13 %) kienu osservati waqt it-trattament. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-kura, it-tfal kellhom medja perċentwali tal-erbgha u erbghin perċentwali, li kienet taħt il-medja tal-popolazzjoni normattiva u anqas mit-tul tagħhom mal-linja bażi (erbgha u tmenin perċentwali). Ghoxrin (21 %) tas-97 tifel u tifla kellhom > 15 fil-mija tnaqqis fil-perċentwali tat-tul tagħhom, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom tnaqqis ta' > 30 fil-mija tnaqqis fil-perċentwali tat-tul tagħhom minn meta nbdiet il-kura sa' tmiem is-sorveljanza fit-tul (sa' 5 snin). Waqt terapija kombinata li damet sa' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin, inibizzjoni tat-tkabbir dehret, li mhux magħruf jekk hijiex reversibbli. B' mod partikolari, tnaqqis fil-medja tal-perċentwali tat-tul mil-linja bażi sa' tmiem is-sorveljanza fit-tul li kien l-aktar prominenti fi tfal li kienu għadhom ma laħqux il-pubertà. (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, hsibijiet jew tentattivi ta' suwiċidju kienu rrapportati b' mod aktar ta' spiss meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (2.4 % vs 1 %) waqt it-trattament u fis-6 xhur wara t-trattament. Bħal fil-każ ta' pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom ukoll reazzjonijiet psikjatriċi avversi oħra (eż., dipressjoni, burdati emozzjonali, u ngħas) (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, disturbji mnejn ingħatat l-injezzjoni, temperatura għolja, anoreksja, remettar u burdati emozzjonali b' mod aktar frekwenti fit-tfal u l-adolexxenti meta mqabbla malpazjenti adulti. 30 % tal-pazjenti kellhom bżonn tibdil fid-doża, l-aktar minhabba anemija u newtopenija.

Reazzjonijiet avversi rrapportati elenkati f'**Tabella 5** huma bbażati fuq esperjenza miż-żewġ provi kliniċi multiċentriċi fuq tfal u adolexxenti b'ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b. Fil-klassejiet ta-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt titli ta' frekwenza bl-użu tal-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) u mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapportati b' mod komuni hafna, komuni jew mhux komuni rrapportati waqt provi kliniċi fi tfal u adolexxenti b'ribavirin ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjoni virali, farinġite
Komuni:	Infezzjoni tal-fungu, infezzjoni batterika, infezzjoni pulmonari, nazofarinġite, farinġite bi streptokokki, otitis media, sinusite, tnawwir ta' snien, influwenza, herpes fil-ħalq, herpes simplex, infezzjoni tal-passaġġ awrinarju, vaginite, gastroenterite
Mhux komuni:	Pnewmonja, askarijażi, enterobijasi, herpes zoster, ċellulite
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmu mhux speċifikat
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika	

Komuni hafna:	Anemija, newtrogenija
Komuni:	Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrina	
Komuni hafna:	Ipotajrojdiżmu
Komuni:	Ipertajrojdiżmu, viriliżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjon	
Komuni hafna:	Anoreksja, zieda fl-aptit, tnaqqis fl-aptit
Komuni:	Ipertrigliceridemija, iperurikemija
Disturbi psikjareċi	
Komuni hafna:	Dipressjoni, nuqqas ta' rقاد, burdati emozzjonali
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, aggressjoni, konfużjoni, effetti ta' tixkil, disturbi ta' mgieba, agitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, burdata mibdula, agitazzjoni, nervożità, disturbi fl-irqad, ħolm mhux normali, apatija
Mhux komuni:	Imgieba mhux normali, burdata ta' dipressjoni, disturbi emozzjonali, biza', ħmar il-lejl
Disturbi fis-sistema nervuza	
Komuni hafna:	Ugigh ta' ras, sturdament
Komuni:	Iperkinesja, disfonja, tregħid, paresteżija, ipoesteżija, iperestesija, tiddgħajef il-konċentrazzjoni, nghas, disturbi fl-attenzjoni, rقاد ħazin
Mhux komuni:	Newralgja, letargija, attività psikomotriċi eċċessiva
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Konguntivite, ugigh fl-għajnejn, vista mhux normali, disturbi fil-glandola lakrimali
Mhux komuni:	Emorraġija mill-kongunktiva, ħakk fl-għajnejn, keratite, vista mċajpra, fotofobija
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Takikardija, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Isir pallidu, fwawar
Mhux komuni:	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni:	Dispnea, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni nasali, irritazzjoni nasali, rajnorreja, għatis, ugigh fil-faringi u fil-laringi
Mhux komuni:	Tharhir, skumdità fl-innieher
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna:	Ugigh addominali, ugigh addominali '1 fuq, remettar, dijarea, tqalligh
Komuni:	Ulċeri fil-halq, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite b' afti, dispepsja, keljozi, glossite, ittella' mill-istonku, disturbi fir-rektum, disturbi gastro-intestinali, stitikezza, ippurhar merħi, ugigh fis-snien, disturbi fis-snien, skumdità fl-istonku, ugigh fil-halq
Mhux komuni:	Ġingivite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Mhux komuni:	Epatomegalija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna:	Alopeċja, raxx

Komuni:	Hakk, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekzema, iperidroži, akni, disturbi tal-ġilda, disturbi tad-dwiefer, tibdil fil-kulur tal-ġilda, ġilda xotta, eritema, tbenġil
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessut konnettiv	
Komuni hafna:	Artralġja, uġiġh fil-muskoli, uġiġh muskuloskelettriku
Komuni:	Uġiġh fl-estremità, uġiġh fid-dahar, ġbid tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Enuresi, disturbi biex tghaddi l-awrina, inkontinenza flawrina, proteina fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	
Komuni:	<u>Nisa:</u> amenorrea, menorraġja, disturbi menstrwali, disturbi vaginali <u>Irgiel:</u> uġiġh testikulari
Mhux komuni:	<u>Mara:</u> dismenorreja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna:	Infjammazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, reazzjoni fi-sit talinjezzjoni, hmura tas-sit ta' l-injezzjoni, uġiġh fis-sit ta' l-injezzjoni, gheja, tertir, temperatura gholja, mard bhal ta' l-influenza, astenja, thossok ma tiflahx, irritabilità
Komuni:	Uġiġh fis-sider, edema, uġiġh, hakk fis-sit tal-injezzjoni, raxx fis-sit tal-injezzjoni, ġilda xotta fis-sit tal-injezzjoni, thoss il-bard
Mhux komuni:	Skumdità fis-sider, uġiġh fil-wiċċ, ghebusija fis-sit ta' linjezzjoni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età),
Komuni:	Żieda ta' l-ormon li jstimula t-tirojde fid-dem, żieda fittajroglobulin
Mhux komuni:	Antikorp kontra t-tirojde pożittiv
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Qtuġh tal-ġilda
Mhux komuni:	Kontużjoni

Hafna mil-bidliet fir-riżultati tal-laboratorju fil-prova klinika b'ribavirin/peginterferon alfa-2b kienu hfief jew moderati. Tnaqqis ta' l-emoglobina, ċelluli bojod tad-dem, plejtlets, newtrofili u żieda fil-bilirubin jistgħu jehtieġu tnaqqis tad-doża jew twaqqif għal kollox tat-terapija (ara sezzjoni 4.2). Filwaqt li bidliet fil-valuri tal-laboratorju deheru f'xi pazjenti kkurati b'ribavirin meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b fil-prova klinika, il-valuri reġġhu lura għal-livelli tal-linja bażi fi ftit ġimghat wara li ntemmet it-terapija.

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi b'ribavirin li intuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b, id-doża eċċessiva massima rrapportata kienet doża totali ta' 10 g ta' ribavirin (50 x 200 mg) u 39 MIU ta' interferon alfa-2b (13 injezzjonijiet taht il-ġilda ta' 3 MIU each) mehuda f'gurnata waħda minn pazjent f'tentattiv ta' suwiċidju. Il-pazjent kien osservat għal jumejn fil-kamra tal-emerġenza, u matul dak iż-żmien l-ebda reazzjoni avversa mid-doża eċċessiva ma kien innutat.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu direttament, nukleosidi u nukleotidi (li jeskludu reverse transcriptase inhibitors), Kodiċi ATC: J05AB04.

Ribavirin huwa analogu sintetiku ta' nucleosajd li wera attività *in vitro* kontra xi RNA u DNA tal-virusis. Il-mekkaniżmu li bih ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b jeżerċita l-effetti tiegħu kontra HCV mhux magħruf. Formulazzjonijiet orali tal-monoterapija ta' ribavirin kienu mistharra għalha terapija għal epatite Ċ kronika f'diversi provi kliniċi. Ir-riżultati ta' dan l-istharrig wera li l-monoterapija b'ribavirin ma kellha l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni tal-virus tal-epatite (HCV-RNA) jew fit-titjib tal-istologija epatika wara 6 sa 12-il xahar ta' terapija u 6 xhur ta' follow-up.

Studji kliniċi b' Ribavirin fl-adulti

L-użu ta' ribavirin fit-trattament ta' kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b kien evalwat f'għadd ta' studji kliniċi. Pazjenti eliġibbli għal dawn l-istudji kellhom epatite kronika Ċ ikkonfermata mill-assaġġ pożittiv permezz tal-polymerase chain reaction (PCR) (> 30 IU/ml) għal HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma dijanjosi istologika ta' epatite kronika mingħajr l-ebda kawża ohra għall-epatite kronika u kwantitajiet anormali ta' ALT fis-serum.

Pazjenti inkonsapevoli

Tliet provi eżaminaw l-użu ta' interferon f'pazjenti inkonsapevoli, tnejn b'ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 u I95-143) u wiehed b'ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Fil-kazijiet kollha, it-trattament kien għal sena b'follow-up ta' sitt xhur. Ir-rispons sostnut fit-tmien il-follow-up żdied b'mod sinifikanti fiż-żieda ta' ribavirin ma' interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0.001$).

Fil-provi kliniċi C95-132 u I95-143, it-terapija bil-kombinazzjoni ribavirin + interferon alfa-2b intweriet li kienet aktar effettiva mill-monoterapija b'interferon alfa-2b (irdoppjar fir-rispons sostnut). It-terapija kombinata naqqset ukoll ir-rata tan-numru ta' pazjenti li rkadew.

Fil-prova klinika C/I98-580, 1,530 pazjent inkonsapevoli kien ittrattat għal sena waħda b'wiehed minn dawn il-programmi ta' kombinazzjoni li ġejjin:

- Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgha) (n = 511).
- Ribavirin (1,000/1,200 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgha għal xahar segwita b'0.5 mikrogrammi/kg/ġimgha għal 11-il xahar) (n = 514).
- Ribavirin (1,000/1,200 mg/jum) + interferon alfa-2b (3 MIU tliet darbiet fil-ġimgha) (n = 505).

F'din il-prova, il-kombinazzjoni ta' ribavirin ma' peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgha) kienet aktar effettiva b'mod sinifikanti mill-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b, b'mod partikolari f'pazjenti infettati bil-Ġenotip 1. Rispons sostnut kien stmat mir-rata ta' rispons sitt xhur wara l-waqfien mit-trattament.

Il-ġenotip tal-HCV u l-valuri bażi tal-viral load huma fatturi ta' tbassir li huma magħrufa li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Madankollu, ir-rati ta' rispons f'din il-prova kienu murija li kienu dipendenti wkoll fuq id-doża ta' ribavirin mogħtija flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b. F'dawk il-pazjenti li rċewew > 10.6 mg/kg ribavirin (doża ta' 800 mg f'pazjent tipiku ta' 75 kg), hu x'inhu l-ġenotip jew il-viral load, ir-rati ta' rispons kienu oghla b'mod sinifikanti f'dawk il-pazjenti li rċewew ≤ 10.6 mg/kg ribavirin (**Tabella 6**), filwaqt li r-rati ta' rispons f'pazjenti li rċewew > 13.2 mg/kg ribavirin kienu filfatt oghla.

Tabella 6: Rati ta' rispons sostnut b' Ribavirin + peginterferon alfa-2b (skont id-doża ta' ribavirin [mg/kg], ġenotip u viral load)				
Ġenotip HCV	Doża ta' Ribavirin (mg/kg)	P 1.5/R	P 0.5/R	I/R
Il-Ġenotipi Kollha	Kollha	54 %	47 %	47 %
	≤ 10.6	50 %	41 %	27 %
	> 10.6	61 %	48 %	47 %
Ġenotip 1:	Kollha	42 %	34 %	33 %

	≤ 10.6	38 %	25 %	20 %
	> 10.6	48 %	34 %	34 %
Ġenotip 1: ≤ 600,000 IU/ml	Kollha	73 %	51 %	45 %
	≤ 10.6	74 %	25 %	33 %
	> 10.6	71 %	52 %	45 %
Ġenotip 1: > 600,000 IU/ml	Kollha	30 %	27 %	29 %
	≤ 10.6	27 %	25 %	17 %
	> 10.6	37 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3:	Kollha	82 %	80 %	79 %
	≤ 10.6	79 %	73 %	50 %
	> 10.6	88 %	80 %	80 %

P1.5/R Ribavarin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg)

P0.5/R Ribavarin (1,000/1,200 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 sa 0.5 mikrogrammi/kg)

I/R Ribavarin (1,000/1,200 mg) + interferon alfa-2b (3 MIU)

Pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HIV u HCV. Ir-rispons għal trattament f'dawn iż-żewġ provi jidher f'**Tabella 7**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju multicentriku u każwali li fih hađu sehem 412-il pazjent arwolati li ma kinux ġew ittrattati qabel għal epatite C u li kellhom ukoll infezzjoni b'HIV. Il-pazjenti ngħataw b'mod każwali jew ribavirin (800 mg/jum) flimkien ma' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha) jew ribavirin (800 mg/jum) flimkien ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW) għal 48 ġimgha b'perijodu ta' follow-up għal 6 xhur. L-istudju 2 (P02080) kien studju każwali b'centru wiehed li fih ġew arwolati 95 pazjent adult b'epatite C kronika li ma kienux trattati qabel u li kellhom l-HIV. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) flimkien ma' peginterferon alfa-2b (100 jew 150 µg/ġimgha skont il-piż) jew ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) flimkien ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW). It-tul tat-terapija kien 48 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur hliet għal pazjenti infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u viral load < 800,000 IU/ml (Amplicor) li kienu trattati għal 24 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur.

Tabella 7 Rispons viroloġiku sostnut skont il-ġenotip wara ribavirin ingata flimkien ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

	Studju 1 ¹			Studju 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha)	Ribavirin (800 mg/kulju m) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	valur p ^a	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/ġimgha)	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

MIU = miljun unità internazzjonali; TIW = tliet darbiet fil-ġimgha.

a: valur p ibbażat fuq it-test Cochran-Mantel Haenszel Chi kwadru.

b: valur p ibbażat fuq it-test chi-square.

c: individwi < 75 kg hađu 100 µg/ġimgha peginterferon alfa-2b u individwi ≥ 75 kg irċievew 150 µg/ġimgha peginterferon alfa-2b.

d: dożaġġ ta' Ribavirin kien 800 mg għal pazjenti < 60 kg, 1,000 mg għal pazjenti 60-75 kg, u 1,200 mg għal pazjenti > 75 kg.

¹ Carrat F, Bani-Sadr F, Pol S et al. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

² Laguno M, Murillas J, Blanco J.L et al. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

Rispons ħistoloġiku

Bijopsiji tal-fwied ittiehdu qabel u wara t-trattament fi Studju 1 u kienu disponibbli għal 210 mill-412-il individwu (51 %). Kemm-il punteġġ Metavir u l-grad Ishak naqsu fost l-individwi ttrattati

b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Dan it-tnaqqis kien sinifikanti fost dawk li wrew rispons (-0.3 għal Metavir u -1.2 għal Ishak) u stabbli (-0.1 għal Metavir u -0.2 for Ishak) fost dawk li ma kellhomx rispons. Mil-lat ta' attività, madwar terz ta' dawk li kellhom rispons sostnut urew titjib u hadd ma mar għall-agħar. Ma deherx titjib mil-lat ta' fibrosi f' dan l-istadju. L-isteatosi tjebet b'mod sinifikanti f'pazjenti infettati b'HCV ta' Ġenotip 3.

Trattament mill-ġdid ta' pazjenti li rkadew b'trattament kkombinat b'ribavirin u interferon alfa-2b
 Żewġ studji li ezaminaw l-użu kkombinat ta' ribavirin u interferon alfa-2b f'pazjenti li jirkadu (C95-144 u I95-145); 345 pazjent b'epatite kronika li kienu digà rkadew b'trattament ta' interferon li ngħata qabel, kienu ttrattati għal sitt xhur ta' follow-up. Terapija ta' kombinazzjoni b'ribavirin u interferon alfa-2b irriżultat f'rispons viroloġiku sostnut li kien għaxar darbiet oghla minn dak b'interferon alfa-2b waħdu (49 % vs 5 %, $p < 0.0001$). Dan il-benefiċċju baqa' jinżamm irrispettivament minn fatturi standard li jibassru r-rispons għal interferon alfa-2b bħal livell tal-virus, ġenotip ta' HCV u l-istadji histoloġiċi.

Tagħrif dwar l-effikaċja fit-tul - Adulti

Żewġ studji kbar ta' follow-up fuq perijodu fit-tul li għalihom ġew arwolati 1,071 pazjent u 567 pazjent wara trattament fi studji minn qabel b'interferon alfa-2b mhux pegilat (bi jew mingħajr ribavirin) u interferon alfa-2b pegilat (bi jew mingħajr ribavirin), rispettivament. L-għan tal-istudji kien sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u sabiex jiġi stmat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. Mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul intemm wara kura fuq 462 pazjent u 327 pazjent, rispettivament. Tnax minn 492 li sostnew ir-rispons u 3 biss minn 366 pazjent li sostnew ir-rispons irkadew, rispettivament, fl-istudji. L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq tul ta' 5 snin hija 97 % (95 % CI: 95-99 %) għal pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b mhux pegilat (bi jew mingħajr ribavirin), u hija 99 % (95 % CI: 98-100 %) għal pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b pegilat (bi jew mingħajr ribavirin). SVR wara kura b'HCV kroniku b'interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat, bi jew mingħajr ribavirin) wassal għal tnehhija fuq terminu ta' żmien twil tal-virus b'hekk tgħaddi l-infezzjoni epatika 'b'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jeliminax il-possibilità li jsehhu każijiet epatici f'pazjenti b'ċirrozi (li jinkludi epatokarcinoma).

Provi kliniċi b'Ribavarin fi tfal u adolexxenti:

Ribavarin flimkien ma' peginterferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 sa' 16-il sena b'epatite C kronika kkompensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel (evalwat minn laboratorju centrali bl-użu ta' assaġġ RT-PCR ibbażat fuq ir-riċerka) kienu mdahhla f'żewġ provi multiċentriċi u kkurati b'ribavarin 15 mg/kg kuljum ma' interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa għal sena segwita minn 6 xhur ta' kura follow-up. Total ta' 118-il pazjent ingħataw kura li minnhom 57 % kienu rġiel, 80 % Kawkażi, u 78 % b'HCV Ġenotip 1 u 64 % < 12-il sena. Il-popolazzjoni li giet studjata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite C hafifa għal moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavarin u interferon alfa-2b għandu jitqies b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Ir-riżultati ta' l-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 8**.

Tabella 8	Rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kienux kurati qabel
	Ribavarin 15 mg/kg/jum + interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa
Rispons globali ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Numru (%) ta' pazjent

a. Definit bhala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b' assay bażat fuq RT-PCR fl-ahhar tal-kura u fil-perijodu ta' follow-up.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul – Tfal u adolexxenti

Fi studju follow-up ta' hames snin, ta' osservazzjoni, 97 pazjent pedjatriku b'epatite C ħadu sehem wara kura fiż-żewġ provi multiċentriċi li ssemew qabel. Sebghin fil-mija (68/97) ta' l-individwi kollha li kienu ħadu sehem temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-ghan ta' l-istudju kien sabiex jiġi evalwat ir-rispons viroloġiku sostnut kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt ta' meta tinżamm in-negattivà virali fuq ir-rizultati kliniċi tal-pazjenti li jkollhom rispons sostnut għal 24 ġimgħa wara l-kura mit-48 ġimgħa ta' kura b'interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi pedjatriċi kollha ħlief għal wiehed baqghu b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perijodu ta' sovelanza fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut li inżamm fuq il-5 snin huwa 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi ikkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Minbarra hekk, 98 % (51/52) b'livelli ALT normali mal-ġimgħa 24 ta' follow-up żammew livelli ta' ALT normali sa l-ahhar żjara tagħhom.

SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin wassal għal tnehhija għal żmien twil tal-vajrus li wasslet għall-fejtan ta' l-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu dan ma jeskludix każijiet b'disturbi oħra tal-fwied f'pazjenti b'cirrozi (inkluża epatokarċinoma).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Ribavirin huwa assorbit malajr wara li jingħata mill-halq b' doża wahda (il-medja $T_{max} = 1.5$ sigħat), segwit minn distribuzzjoni mgħaġġla u fażijiet ta' eliminazzjoni mtawwla (half-lives ta' assorbiment b' doži wahidhom, distribuzzjoni u eliminazzjoni huma 0.05, 3.73 u 79 siegħa, rispettivament). L-assorbiment hu estensiv b' madwar 10 % ta' doża radjutikkettata eliminata mal-ippurjar. Madankollu, ir-rata assoluta ta' bijodisponibilità hi madwar 45 %-65 %, li tidher li hi minħabba l-metabolizmu tal-ewwel passagġ. Hemm relazzjoni lineari bejn id-doża u l- AUC_{0-t} wara doži wahedhom ta' 200-1,200 mg ribavirin. Il-volum ta' distribuzzjoni huwa ta' madwar 5,000 l. Ribavirin ma jintraftax mal-proteini tal-plażma.

Ribavirin intwera li jipproduċi varjabilità farmakokinetika għolja bejn u fl-individwi wara doži wahidhom mill-halq (b' varjabilità ta' bejn l-individwi ta' madwar 30 % kemm għal AUC u għal C_{max}), li għandha mnejn tkun minħabba l-metabolizmu estensiv tal-ewwel passagġ u t-trasferiment ġo u 'l barra mill-komportament tad-demem.

It-trasport ta' ribavirin f'kompartamenti mhux tal-plażma kien studjat bl-aktar mod estensiv fiċ-ċelluli ħomor, u kien identifikat li jsehh prinċipalment permezz ta' trasportatur ekwilibrativ tan-nukleosajd tat-tip es. Dan it-tip ta' trasportatur hu preżenti kważi fit-tipi kollha ta' ċelluli u jista' jkun il-kawża tal-volum għoli tad-distribuzzjoni ta' ribavirin. Il-proporzjon ta' demm shih:konċentrazzjonijiet ta' ribavirin hu madwar 60:1; ribavirin żejjed fid-demem shih jeżisti bhala nukleotidi ta' ribavirin li jinsabu f'eritroċiti.

Ribavirin għandu żewġ passagġi ta' metabolizmu: 1) passagġ riversibbli ta' fosforilazzjoni; 2) degradazzjoni li tinvolvi t-tnehhija ta' ribose (deribosylation) u idrolisi ta' amidi li tipproduċi metabolit ta' triazole carboxylic acid. Kemm ribavirin u l-metaboliti tiegħu triazole carboxamide u triazole carboxylic acid jiġu eliminati permezz tal-kliwi.

Wara dożaġġ multiplu, ribavirin jakkumula b' mod estensiv fil-plażma bi proporzjon ta' sitt darbjet ta' doża multipla għal kull doża ta' AUC_{12hr} . Wara d-dożaġġ mill-halq ta' 600 mg BID, stat ta' ekwilibriju ntlahaq f' madwar erba' ġimgħat, b' medja tal-konċentrazzjonijiet tal-plażma fi stat fiss ta' madwar 2,200 ng/ml. Wara l-waqfien tad-dożaġġ, il-half life kienet ta' madwar 298 siegħa, li probabilmment tirrifletti l-eliminazzjoni bil-mod mill-kompartament mhux tal-plażma.

Trasferiment fil-fluwidu seminali: Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbtejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-

esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara rapport sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' limitat hafna meta mqabbel mal-koncentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plażma.

L-effett tal-ikel: Il-bijodisponibilità ta' doża wahda mill-halq ta' ribavirin żdiedet meta ngħata flimkien ma' ikla b'hafna xaham (AUC_{0-t} u C_{max} it-tnejn żdiedu b'70 %). Jista' jkun li ż-żieda filbijodisponibilità f'dan l-istudju kienet minhabba dewmien fil-garr ta' ribavirin jew bidla tal-pH. Irrilevanza klinika tar-riżultati minn dan l-istudju ta' doża wahda mhix maghrufa. Fi prova ewlenija dwar l-effikaċja klinika, il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet biex jieħdu ribavirin mal-ikel sabiex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima ta' ribavirin fil-plażma.

Funzjoni renali: Il-farmakokinetiċi ta' doża wahda ta' ribavirin kienu mibdula (żieda fl- AUC_{0-t} u C_{max}) fpazjenti li l-kliwi tagħhom ma kinux qed jaħdmu sew meta mqabbla ma' individwi bhala kontrolli (tnehhija ta' kreatinina > 90 ml/minuta). Dan jidher li kien kien minhabba t-tnaqqis fit-tnehhija apparenti f'dawn il-pazjenti. Id-dijaliżi tad-demem ma tiddilx il-koncentrazzjonijiet ta' ribavirin.

Funzjoni epatika: Il-farmakokinetiċi ta' doża wahda ta' ribavirin f'pazjenti b'każi hfief, moderati jew severi ta' fwied mhux qed jaħdem normali (Klassifikazzjoni Child-Pugh A, B jew C) jixbhu lil dawk tal-kontrolli normali.

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena): Ma sarux evalwazzjonijiet farmakokinetiċi speċifiċi f'pazjenti anzjani. Madankollu fi studju farmakokinetiku dwar il-popolazzjoni, l-età ma kinetx fattur importanti filkinetika ta' ribavirin; il-funzjoni renali hija l-fattur determinanti.

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni saret permezz ta' valuri tal-koncentrazzjoni fis-serum miġbura minn ftit kampjuni 'l bogħod minn xulxin minn erba' provi kliniċi kkontrollati. Il-mudell ta' tnehhija li żviluppa wera li l-piż tal-ġisem, is-sess, l-età u l-kreatinina fis-serum kienu kovarjanti ewlenin. Għall-irġiel, it-tnehhija kienet ta' madwar 20 % oghla milli għan-nisa. It-tnehhija żdidiet skont il-piż tal-ġisem u tnaqqset f'etajiet akbar minn 40. Effetti ta' dawn il-kovarjetajiet fuq it-tnehhija ta' ribavirin jidhru li huma ta' importanza klinika minhabba l-varjabilità sostanzjali residwa li ma ttehditx in konsiderazzjoni il-mudell.

Tfal u adoloxxenti:

Ribavirin f'tahlita ma' interferon alfa-2b

Il-karatteristiċi tal-farmakokinetiċi b'hafna doži għal pilloli ribavirin u interferon alfa-2b fi tfal u adoloxxenti b'epatite C kronika ta' età bejn 5 u 16-il sena qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 9**. Il-farmakokinetika ta' ribavirin u interferon alfa-2b (doża normalizzata) huma simili fl-adulti jew adoloxxenti.

Tabella 9 Medja (% CV) ta' parametri farmakokinetiċi b'hafna doži għal for interferon alfa-2b u Ribavirin meta jingħataw lil tfal u adoloxxenti b'epatite C kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum maqsuma f'żewġ doži (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-ġimgha (n = 54)
T_{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tnehhija apparenti l/hr/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng.hr/ml) għal Ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) għal interferon alfa-2b

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

Ribavirin: Ribavirin huwa tossiku għall-embriju jew teratoġeniku, jew it-tnejn, f' doži hafna inqas mid-doži rakkomandati fil-bniedem fl-ispeċi kollha tal-annimali li fuqhom saru l-istudji. Kienu nnutati suriet difettużi tal-kranju, tas-saqaf tal-halq, tal-għajnejn, tax-xedaq, fir-riglejn/dirghajn, tal-iskeletru u

tas-sustema tal-passaġġ gastrointestinali. L-inċidenza u s-severità tal-effetti teratoġeniċi żdiedu maż-żieda fid-doża. Iż-żmien li damu hajjin il-feti u l-frieh kien inqas.

Fi studju war it-tossiċità fuq firien, frieh li ngħataw doża ta' bejn 7 sa 63 jum wara t-twelid b' 10, 25 u 50 mg/kg ta' ribavirin urew tnaqqis ġenerali fit-tkabbir skont id-doża, li wara deher bħala tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem, it-tul tal-crown-rump (bejn ir-ras u l-patata) u t-tul tal-ghadam. Fi tmiem ilperijodu ta' konvalescenza, bidliet fit-tibja u fil-femur kienu żgħar hafna għalkemm statistikament sinifikanti b' mod ġenerali meta mqabbla ma' dawk tal-irġiel fid-doži kollha u fin-nisa li ngħataw logħla żewġ doži meta mqabbla mal-kontrolli. Ma dehrux effetti istopatoloġiċi fuq l-ghadam. Ribavirin ma kellux effetti fuq l-iżvilupp newrokomportattiv jew riproduttiv. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieh ta' firien kienu inqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jintlahqu mill-bniedem biddoża terapewtika.

Eritroċiti huma l-bersall ewlieni ta' tossiċità għal ribavirin fi studji fuq l-animali. L-anemija ssehh f'it wara li tinghata d-doża, iżda hija reversibbli malajr wara l-waqfien tat-trattament.

Fi studji ta' 3 u 6 xhur fuq il-ġrieden sabiex jiġu mistharrġa l-effetti fuq it-testikuli u fuq l-isperma kkaġunati minn Ribavirin, anormalitajiet fl-isperma sehew f' doži ta' 15 mg/kg u aktar. Dawn id-doži fl-animali jipproduċu espożizzjonijiet sistematiċi hafna inqas minn dawk li ntlahqu fil-bniedem f' doži terapewtiċi. Wara l-waqfien tal-kura, l-irkupru tista' tghid totali mit-tossiċità testikulari kkaġunata minn ribavirin sehhet fi żmien wiehed jew żewġ ċikli spermatogeniċi (ara sezzjoni 4.6).

Studji ġenotossiċi wrew li ribavirin għandu xi effetti ġenotossiċi. Ribavirin kien attiv fl-Assaġġ tat-Trasformazzjoni tal-Balb/3T3 *in vitro*. Attività ġenotossika kienet osservata fl-assaġġ tal-limfoma tal-ġrieden, u b' doži ta' 20-200 mg/kg f' assaġġ tal-mikronukleju tal-ġrieden. Assaġġ letali dominanti li jikkaġuna l-mewt ta' firien kien negattiv, li jindika li jekk isehhu mutazzjonijiet fil-fieren, dawn ma jkunux trasmessi permezz tal-gamiti tar-raġel.

Studji konvenzjonali dwar il-karċinoġeniċità f' animali gerriema f' espożizzjonijiet baxxi meta mqabbla ma' espożizzjonijiet fil-bniedem skont kundizzjonijiet terapewtiċi (fattur 0.1 fil-firien u 1 fil-ġrieden) ma wrewx tumoriġeniċità ta' ribavirin. Barra minn hekk, fi studju dwar il-karċinoġeniċità fuq 26 ġimgha bl-użu tal-mudell heterozygous p53(+/-) tal-ġurdien, ribavirin ma kkawżax tumuri fiddoża massima ttollerata ta' 300 mg/kg (fattur tal-espożizzjoni tal-plażma ta' madwar 2.5 meta mqabbel ma' l-espożizzjoni għal bniedem). Dawn l-istudji jissuġerixxu li l-potenzjal karċinoġeniku ta' ribavirin fil-bniedem x'aktarx ma jsehhex.

Ribavirin ma' interferon: Meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b, ribavirin ma kkawżax xi effetti li ma kienux innutati b' xi waħda miż-żewġ sustanzi attivi waħidhom. Il-bidla ewlenija marbuta mat-trattament kienet anemija bejn hafifa u moderata li kienet reversibbli, li s-severità tagħha kienet akbar minn dik prodotta minn xi wiehed mis-sustanzi attivi waħdu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-kontenut tal-pillola miksija b' rita:

Microcrystalline cellulose

Povidone K 25

Crospovidone

Silica colloidal

Magnesium stearate

Il-qoxra tal-pillola:

Hypromellose (E464)

Titanium dioxide (E171)

Macrogol

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f' dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

5 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Taħzinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

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

Il-pilloli miksija b' rita Ribavirin BioPartners huma ppakkjati ġo folji li jikkonsistu minn polyvinyl chloride (PVC)/polyvinylidene chloride (PVdC) u fojl tal-aluminju.

Pakketti ta' 84, 112, 140 u 168 pillola miksija b' rita.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali.

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

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Il-Ġermanja

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

EU/1/10/626/001	84 pillola miksija b' rita
EU/1/10/626/002	112-il pillola miksija b' rita
EU/1/10/626/003	140 pillola miksija b' rita
EU/1/10/626/004	168 pillola miksija b' rita

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

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 6 ta' April 2010

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropea dwar il-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

ANNEX II

- A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

A. DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Il-Ġermanja

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jgħoddx f' dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OHRA**

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza, kif deskritta fil-verżjoni 5 iddatata 27 t' April 2009 inkluża f' Modulu 1.8.2 tal-applikazzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq Applikazzjoni tkun fis-sehħ u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott ikun fuq is-suq.

Sistema ta' l-immaniġġar tar-riskju

Ma jgħoddx f' dan il-każ. L-applikazzjoni hi bażata fuq prodott mediċinali ta' referenza li fuqu ebda tħassib dwar is-sigurtà li jehtieg attivitajiet addizzjonali biex jimminimizzaw ir-riskju ma gie identifikat.

PSURs

L-iskeda ta' sottomissjoni tal-PSUR għandha ssegwi l-iskeda tal-PSUR għall-prodott ta' referenza.

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

Medicinal product no longer authorised

A. TIKKETA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin BioPartners 200 mg pilloli miksija b'rita

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull Ribavirin BioPartners pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' ribavirin

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
140 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°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 TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Biopartners GmbH
Kaiserpassage 11
D-72764 Reutlingen
Il-Germanja

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/10/626/001 (84 pillola miksija b'rita)
EU/1/10/626/002 (112-il pillola miksija b'rita)
EU/1/10/626/003 (140 pillola miksija b'rita)
EU/1/10/626/004 (168 pillola miksija b'rita)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ribavirin BioPartners

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

Fojl bil-bżieżaq

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin BioPartners 200 mg

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

Biopartners GmbH

3. DATA TA' META JISKADI

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Medicinal product no longer authorised

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Ribavirin BioPartners 200 mg pilloli miksija b'rita ribavirin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.
- Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Ribavirin BioPartners u għal xiex jintuża
2. Qabel ma tiehu Ribavirin BioPartners
3. Kif għandek tiehu Ribavirin BioPartners
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħzen Ribavirin BioPartners
6. Aktar tagħrif

1. X'INHU RIBAVIRIN BIOPARTNERS U GHALXHIEX JINTUŻA

Ribavirin BioPartners fih is-sustanza attiva ribavirin. Ribavirin BioPartners iwaqqaf il-multiplikazzjoni ta' hafna tipi ta' vajrusis, inkluż il-vajrus ta' l-epatite Ċ. Ribavirin BioPartners m'għandux jintuża mingħajr interferon alfa-2b, jiġifieri Ribavirin BioPartners m'għandux jintuża waħdu.

Pazjenti li ma kienux ikkurati qabel:

Il-kombinazzjoni ta' Ribavirin BioPartners ma' interferon alfa-2b tintuża biex jiġu kkurati pazjenti ta' 18-il sena jew aktar li għandhom infezzjoni b'epatite C kronika (HCV). Għal tfal u adolexxenti li jiżnu anqas minn 47 kg, teżisti formulazzjoni bħala soluzzjoni.

Pazjenti adulti li kienu kkurati fil-passat:

L-għoti flimkien ta' Ribavirin BioPartners ma' interferon alfa-2b jintuża għall-kura ta' pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika f'pazjenti li fil-passat irrispondew għall-kura b'alfa interferon waħdu, iżda li l-kundizzjoni tagħhom reggħet tfaċċat.

M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà jew l-effikaccja dwar l-użu ta' ribavirin ma' forom oħra ta' interferon (i.e., mhux alfa-2b).

2. QABEL MA TIEHU RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Ribavirin BioPartners mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti taħt 3 snin.

Tieħux Ribavirin BioPartners

Jekk xi wiehed minn dawn jgħodd għalik, it-tifel jew tifla li qed tiehu hsieb, **tieħux** Ribavirin BioPartners, u **għid lit-tabib tiegħek**:

- jekk inti allergiku/a (tbat minn sensitività eċċessiva) għal ribavirin jew sustanzi oħra ta' Ribavirin BioPartners (ara sezzjoni 6, Aktar Tagħrif).
- jekk inti hriġt tqila jew qed tippjana li tohroġ tqila (ara sezzjoni "Tqala u treddiġh").
- jekk għandek kundizzjonijiet mediċi serji li jhalluk dghajjef hafna, li jinkludu mard sever tal-kliewi.
- jekk qed tredda'.

- jekk kellek kwalunkwe problemi serji tal-qalb, jew jekk kellek kwalunkwe problemi tal-qalb fl-aħħar sitt xhur.
- jekk għandek problemi serji bil-fwied minbarra l-epatite C.
- jekk għandek xi disturbi fid-demm, bħal anemija (għadd baxx ta' demm), talessimja, anemija taç-ċelluli sickle.
- jekk kellek epatite awtoimmuni fil-passat, jew jekk tbatu minn epatite awtoimmuni, jew jekk qed tiegħu medicċina li trazzan is-sistema immuni tiegħek (li tiprotegħik kontra infezzjonijiet u xi mard).

Tfal u adoloxxenti m'għandhomx jiehdu terapija kkombinata b'Ribavirin BioPartners u alfa interferon meta jkun hemm jew fil-passat kien hemm problemi serji ta' nervi jew mentali, bħal dipressjoni severa, ħsbijiet ta' suwiċidju jew kellek xi tentattiv suwiċidali fil-passat

Għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk kellek kwalunkwe mard serju fil-passat.

Ftakar: Jekk jogħgħbok aqra s-sezzjoni "Tiegħuk" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b qabel tibda l-kura kkombinata b'Ribavirin BioPartners.

Oqgħod attent hafna b'Ribavirin BioPartners

Fittex parir mediku **mill-ewwel** jekk tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni allergika severa (bħal tbatija biex tiegħu n-nifs, tħarħir jew horriqija) meta tkun qed tiegħu dil-kura.

Tfal u adoloxxenti li jiżnu anqas minn 47 kg:

L-użu tal-pilloli ibsin ta' Ribavirin BioPartners mhux irrakkomandat.

Għandek **tgħid lit-tabib tiegħek** jekk int jew it-tifel jew tifla tiegħek li qed tiegħu ħsieb:

- intom adulti li għandkom jew kellkom **marda severa tan-nervituri jew mentali**, konfużjoni, intliftu minn sensikom, jew kellkom **ħsbijiet dwar suwiċidju** jew **ippruvajtu tagħmlu suwiċidju**, jew għandkom **storja ta' użu ta' sustanzi** (eż. alkoħol jew droga) **fil-passat**.
- qatt kellek **dipressjoni** jew tiżviluppa sintomi assoċjati ma' dipressjoni (eż. thossok imdejjaq, dipress, eċċ.) waqt li tkun qed tiegħu kura b'Ribavirin.
- int mara ta' età li **jista' jkollok it-tfal** (ara sezzjoni "Tqala u treddiġh").
- int **raġel** u l-partner femminili tiegħek jista' jkollha t-tfal (ara sezzjoni "Tqala u treddiġh")
- fil-passat kellek kundizzjoni serja tal-**qalb** jew għandek mard kardijaku.
- għandek iżjed minn **65 sena** jew jekk għandek problemi tal-**kliewi**.
- għandek jew kellek kwalunkwe **mard serju**.
- għandek problemi fit-**tirojde**.

Waqt il-kura b'Ribavirin b'terapija kkombinata ma' alfa interferon, **mard tas-snienu u tal-ħanek**, li minħabba fih jistgħu jinqalghu xi snien, kienu rrapurtati. Flimkien ma' dan, **ħalq xott** li jista' jikkawza ħsara lis-snienu u lir-riti tal-ħalq kien irrappurtat waqt trattament fit-tul b'ribavirin f'terapija kkombinata ma' alfa interferon. Inti għandek taħsel snienek sew darbtejn kuljum u jkollok snienek eżaminati b'mod regolari. Barra minn hekk xi pazjenti jistgħu **jirremettu**. Jekk jigrri hekk, kun żgur li tlahlah ħalqek sew wara.

Waqt kura b'Ribavirin BioPartners b'terapija kkombinata ma' alfa interferon, il-pazjenti jista' jkollhom **problemi f'għajnejhom**, jew telf tal-vista f'kazijiet rari. Jekk tirċievi ribavirin flimkien ma' alfa interferon, għandek tagħmel eżami ta' l-għajnejn fil-bidu. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn tnaqqis jew telf tal-vista għandu jgħamel eżami shih ta' l-għajnejn minnufih. Pazjenti li jkollhom disturbi f'għajnejhom minn qabel (eż., retinopatija tad-dijabete jew tal-pessjoni għolja) għandu jsirilhom eżami tal-għajnejn perjodikament waqt terapija kkombinata ma' ribavirin u alfa interferon. Terapija kkombinata b'ribavirin u alfa interferon għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw jew jiħzienu ddisturbi f'għajnejhom.

Ftakar: Jekk jogħgħbok aqra wkoll is-sezzjoni "Oqgħod attent hafna" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b qabel ma tibda t-terapija kkombinata.

Meta tiehu mediċini ohra

Jekk jogħġbok għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel jew tifla li qed tiehu hsieb:

- qiegħed tiehu jew hadt dan l-ahħar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.
- qed jingħata azathioprine flimkien ma' ribavirin u interferon alpha pegilati u għalhekk għandhom riskju akbar li jiżviluppaw disturbi severi tad-demmm.
- qed tkun ikkurat kemm għall-infezzjoni tal-**Vajrus ta' l-Immunodefficijenza Uman** (HIVpożittiv) kif ukoll **Vajrus ta' l-Epatite Ċ** (HCV) u qed tirċievi kura bi prodott(i) mediċinali kontra l-HIV – [inibitur tar-reverse transcriptase (**NRTI**), u/jew terapija kontra r-retrovajrus attiva hafna (**HAART**):
 - Meta Ribavirin BioPartners jittiehed ma' interferon alfa u prodott mediċinali kontra l-HIV jista' jiżdied ir-riskju ta' aċidożi lattika, insuffiċjenza tal-fwied, u anormalitajiet tad-demmm (tnaqqs flgħadd taċ-ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigħnu, ċerti ċelluli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjoni, u ċelluli li jissejhu plejtlets li jgħinu biex jagħqad id-demmm).
 - B'**zidovudine** jew **stavudine**, mhux ċert jekk Ribavirin BioPartners hux ser jibdel il-mod ta' kif jaħdmu dawn il-mediċini. Għalhekk, id-demmm tiegħek ser ikun regolarment iċċekkjat sabiex ikun żgurat li l-infezzjoni bl-HIV ma tkunx sejra għall-agħar. Jekk tmur għall-agħar, it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk il-kura tiegħek b' Ribavirin BioPartners għandhiex bżonn tinbidel jew le. Flimkien ma' dan, pazjenti li jkunu qed jirċievu **zidovudine** ma' **ribavirin** flimkien **ma' alfa interferons** jistgħu jkunu f'riskju oghla li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm). Għaldaqstant, l-użu ta' zidovudine u ribavirin flimkien ma' alfa interferoni mhux irrakkomandat.
 - Minħabba r-riskju ta' aċidożi lattika (akkumulazzjoni ta' lactic acid fil-ġisem) u pankreatite l-użu ta' **ribavirin u didanosine** mhux irrakkomandat u l-użu ta' **ribavirin u stavudine** għandu jiġi evitat.
 - Pazjenti ko-infettati b' mard avanzat tal-fwied li jkunu qed jirċievu HAART jista' jkollhom riskju akbar li l-funzjoni tal-fwied tihżien. Iż-żieda tal-kura b' alfa interferon wahdu jew flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f' dan is-sottogrupp ta' pazjenti.

Ftakar: Jekk jogħġbok, kun żgur li taqra s-sezzjoni "Meta tuża mediċini ohra" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b qabel ma tibda il-kura kombinata.

Meta tiehu Ribavirin BioPartners mal-ikel u x-xorb

Ribavirin BioPartners għandu jittiehed mal-ikel

Tqala u treddigh

Jekk inti **tqila**, m'għandekx tiehu Ribavirin BioPartners. Ribavirin BioPartners jista' jagħmel hafna hsara lit-tarbija fil-ġuf tiegħek (embriju).

Kemm pazjenti pazjenti nisa kif ukoll pazjenti rġiel għandhom jiehdu **prekawzjonijiet speċjali** fl-attività sesswali taqghom jekk ikun hemm kwalunkwe possibbiltà li ssehħ tqala:

- jekk inti **tfajla** jew **mara** f'età li jista' jkollok it-tfal:
 - Irid ikollok test tat-tqala li jkun negattiv qabel it-ttrattament, kull xahar waqt it-ttrattament, u għall-4 xhur wara li t-ttrattament jitwaqqaf. Dan għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

Irgiel

Tagħmilx sess ma' mara tqila, hlief jekk **tuża kondom**. Dan inaqqas il-possibbiltà li ribavirin jibqa' fil-ġisem tal-mara.

Jekk is-sieħba tiegħek mhix tqila imma hi ta' età li tista' tinqabad tqila, għandha tiġi ttestjata għat-tqala għal kull xahar waqt it-ttrattament, u għas-7 xhur wara li t-ttrattament ikun waqaf.

Int jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw mezz ta' kontraċezzjoni effettiv fiż-żmien meta tkun qed tiehu Ribavirin BioPartners u għal 7 xhur wara li twaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni "Tieħux Ribavirin BioPartners").

Jekk int mara li tkun qed **tredda** m'għandekx tiehu Ribavirin BioPartners. Waqqaf it-treddigh qabel tibda tiehu Ribavirin BioPartners.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ribavirin BioPartners ma jaffettwax il-hila biex issuq jew thaddem magni; madankollu, interferon alfa-2b jista' jaffettwa l-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni. Ghalhekk m'ghandekx issuq jew tuza ghodda jekk tghejja, titheddel jew thossok konfuż minhabba din il-kura.

3. KIF GHANDEK TIEHU RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Informazzjoni generali dwar kif jittiehed Ribavirin BioPartners:

Jekk it-tifel (jew tifla) li qed tiehu hsieb ghandu **anqas minn 3 snin**, m'ghandekx taghtih.

Dejjem ghandek tiehu Ribavirin BioPartners skond il-parir ezatt tat-tabib. Dejjem ghandek taççerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Tiehux aktar mid-doża rrakkomandata u hu l-medicina ghat-tul taż-żmien indikat fir-ricetta. It-tabib tieghek jiddetermina d-doża korretta ta' Ribavirin BioPartners bbażata fuq il-piż tieghek jew tat-tifel jew tifla li qed tiehu hsieb.

Testijiet tad-demmm standard ser jittiehdu biex jiġi eżaminat id-demmm tieghek, il-kliwi u l-funzjoni tal-fwied.

- Testijiet tad-demmm se jsiru regolarment biex jghinu lit-tabib tieghek isir jaf jekk din il-kura hijiex qed taħdem.
- Mir-riżultati ta' dawn it-testijiet jiddependi jekk tabib tieghek ibiddilx/jirrangax in-numru ta' pilloli ibsin li int jew it-tifel jew tifla qed tiehu jew jekk jippreskrivix qis ta' pakkett differenti ta' Ribavirin BioPartners, u/jew ibiddel it-tul ta' żmien ghal kemm ghandek tiehu din il-kura.
- Jekk int tiżviluppa problemi serji tal-kliwi jew tal-fwied, din il-kura ser titwaqqaf.

Id-doża tas-soltu, skont kemm ikun jiżen il-pazjent, qed tidher fit-tabella hawn taht:

1. Fittex il-linja li turi kemm l-adult jew it-tifel/tifla/adolesxenti jiżen.
Ftakar: Jekk it-tifel/tifla ghandhom anqas minn 3 snin, m'ghandekx taghtih.
2. Aqra minn-naħa l-oħra tal-linja biex tara kemm ghandek tiehu pilloli ibsin.
Ftakar: Jekk it-tabib tieghek jaghtik istruzzjonijiet differenti mill-ammonti li jidhru fittabella hawn taht, segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tieghek.
3. Jekk ghandek xi mistoqsijiet dwar id-doża, saqsi lit-tabib tieghek.

Ribavirin BioPartners pilloli miksija b'rita għal użu orali - doża ibbażata fuq il-piż tal-ġisem		
Jekk l-adult jiżen (kg)	Doża tas-soltu ta' kuljum ta' Ribavirin BioPartners	Numru ta' pilloli ta' 200 mg
< 65	800 mg	2 pilloli filghodu u 2 pilloli filghaxija
65 - 80	1,000 mg	2 pilloli filghodu u 3 pilloli filghaxija
81 - 105	1,200 mg	3 pilloli filghodu u 3 pilloli filghaxija
> 105	1,400 mg	3 pilloli filghodu u 4 pilloli filghaxija
Jekk it-tifel/tifla/adolesxenti jiżen (kg)	Doża tas-soltu ta' kuljum ta' Ribavirin BioPartners	Numru ta' pilloli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	1 pillola filghodu u 2 pilloli filghaxija
50 - 65	800 mg	2 pilloli filghodu u 2 pilloli filghaxija
> 65	<i>ara d-doża ta' l-adulti u n-numru ta' pilloli miksija b'rita li jikkorrispondi</i>	

Ibla' d-doża li ordnawlek ma' l-ilma u waqt l-ikel. Tomghodx il-pilloli miksija b'rita. Għal tfal u adolesxenti li ma jistghux jibilghu pillola miksija b'rita, hemm soluzzjoni orali ta' ribavirin.

ftakar: Ribavirin BioPartners għandu jintuża biss flimkien ma' interferon alfa-2b għal infezzjoni bil-vajrus ta' l-epatite Ċ. Għal tagħrif shih kun żgur li taqra s-sezzjoni "Kif għandek tuża" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b.

Mediċina interferon li tintuża flimkien ma' Ribavirin BioPartners tista' tikkawża gheja mhux tas-soltu; jekk qed tinjetta din il-mediċina inti stess, jew jekk qedtagħtiha lil tifel jew tifla, użaha fil-hin ta' l-irquad.

Jekk tiehu Ribavirin BioPartners aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek kemm jista' jkun malajr.

Jekk tinsa tiehu Ribavirin BioPartners

Jekk qed tgħati l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiehu hsieb tifel/tifla li qed j/tiehu Ribavirin BioPartners flimkien ma' interferon alfa-2b, hu/agħti d-doża li ma hadtx kemm jista' jkun malajr matul l-istess jum. Jekk tkun għaddiet gurnata shiha, iċċekkja mat-tabib tiegħek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Jekk jogħġbok, kun żgur li taqra s-sezzjoni "Effetti sekondarji li jista' jkollu" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b.

Bhal kull mediċina oħra, Ribavirin BioPartners meta tintuża f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

Għandek tikkonsulta lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti oħra jsehhu wat it-trattament b' Ribavirin BioPartners u interferon alfa-2b:

Sistema Psikjatriku u Sistema Nervuża Ċentrali:

Xi nies jaqaw f' dipressjoni meta jkunu fuq kura kombinata ta' ribavirin ma' xi interferon, u kien hemm xi każijiet ta' nies li kellhom hsibijiet li jgħeddu l-hajja ta' persuni oħra, hsibijiet ta' suwiċidju jew imġieba aggressiva (kultant kontra nies oħra). Xi pazjenti fil-fatt qatlu ruħhom b' idejhom. Aċċerta ruħek li tfittex kura ta' emerġenza jekk tinnota li qed taqa' f' dipressjoni jew jekk qed tgħamel hsibijiet ta' suwiċidju jew qed tibdel l-imġieba tiegħek. Jista' jkun li ssaqsi xi membru tal-familja jew habib intimu biex jgħinek iżzomm għajnejk fuq sinjali ta' dipressjoni jew bidliet fl-imġieba.

It-tfal u adolexxenti huma aktar suxxettibli li taqbadhom dipressjoni meta jkun qed jiġu kkurati b' ribavirin u interferon alfa-2b. Għamel kuntatt mat-tabib minnufih jew fittex kura ta' emerġenza jekk tara li qed juru sintomi ta' imġieba mhux tas-soltu, jhossuhom dipressi, jew ihossu li jridu jgħamlu l-hsara lilhom infushom jew lil-oħrajn.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqt kura ta' sena b' ribavirin ikkombinat ma' interferon alfa-2b, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma ziedux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni fi żmien 1-5 snin wara li temmew il-kura.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti oħra jsehhu wat it-trattament b' Ribavirin BioPartners ma' prodott li fih alfa interferon:

- uġiġh fis-sider jew sogħla persistenti; tibdil fil-mod kif thaabbat il-qalb; thossok qed tintilef minn sensik
- konfużjoni, thossok dipress; hsibijiet ta' suwiċidju jew imġieba aggressiva, tentattiv ta' suwiċidju, hsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' persuni oħra,
- tneimm jew sensazzjoni ta' tingiż,
- problemi ta' rquad, issibha bi tqila biex taħseb jew tikkonċentra,

- uġiġ sever fl-istonku, ippurgar sewdieni jew qisu qatran, demm fl-ippurgar jew fl-awrina, uġiġ fin-naħa t' isfel tad-dahaħ jew fil-ġenbejn,
- uġiġ jew diffikultà biex tghaddi l-awrina,
- tinfaġ b' mod qawwi,
- deni u sirdat li jibdeu wara ftit ġimghat minn meta bdejt il-kura,
- problemi tal-vista jew tas-smiġħ,
- raxx sever jew hmura.

Il-frekwenza ta' effetti sekondarji possibbli elenkati hawn taħt hi definita bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja:

Komuni hafna	(jaffettwaw aktar minn persuna 1 f' 10 li jużawh)
Komuni	(jaffettwaw persuna 1 sa 10 f' 100 li jużawh)
Mhux komuni	(jaffettwaw persuna 1 sa 10 f' 1,000 li jużawh)
Rari	(jaffettwaw persuna 1 sa 10 f' 10,000 li jużawh)
Rari hafna	(jaffettwaw anqas minn persuna 1 f' 10,000 li jużawh)
Mhux magħruf	(frekwenza ma tistax tkun stmata mid-data disponibbli).

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati bit-tahlita ta' ribavirin u prodott b'alfa interferon **fl-adulti**:

Effetti sekondarji li kienu rrappurtati b' mod komuni hafna:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jista' jikkawża gheja, qtuġħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofilu (li jgħamluħa aktar faċli li jaqbdok infezzjonijiet differenti),
- tbatu biex tikkonċentra, thossok anzjuż jew nervuż, tibdil fil-burdati, thossok dipress jew irritabili, għajjen/a, problemi biex torqod jew biex tibqa' rieqed,
- soġħla fil-vojt, ħalq xott, faringite (griezem misluħa),
- dijarea, sturdament, temperatura għolja, sintomi bħal ta' l-influwenza, uġiġħ ta' ras, dardir, dehxiat bi tregħid, infezzjoni virali, rimettar, dgħufija,
- nuqqas t'aptit, tnaqqis fil-piż, uġiġħ fl-istonku,
- ġilda xotta, uġiġħ b'irritazzjoni jew hmura fis-sit ta' l-injezzjoni, jaqa' x-xagħar, ħakk fil-ġilda, wegħħat tal-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Effetti sekondarji li kienu rrappurtati b' mod komuni:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħaqqdu d-demm li jissejħu plejtlets li jista' jwassel għal tbengil mix-xejn u fsada mingħajr raġuni, tnaqqis f' ċerti ċelluli bojod tad-demm li jissejħu limfoċiti li jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni, tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (li tista' tikkawża li thossok għajjen, dipress, iżżid is-sensittività tiegħek għal ksieħ, u sintomi oħrajn), zokkor jew uric acid żejjed (bħal gotta) fid-demm, livell baxx ta' calcium fid-demm, anemija severa
- infezzjonijiet bil-funġi jew batteri, biki, aġitazzjoni, amnesija, tixkil tal-memorja, nervi, imġiba anormali, imġiba aggressiva, rabja, thossok konfuż, nuqqas ta' interess, disturbu mentali, tibdil fil-burdati, ħolm mhux tas-soltu, tkun tixtieq tagħmel ħsara lilek innifsek, thossok bi nġħas, ma tkunx tista' torqod, nuqqas ta' interess fis-sess jew ma tkunx tista' tagħmlu, vertigo (thoss kollox idur bik),
- vista mċajpra jew anormali, irritazzjoni jew uġiġħ fl-għajnejn jew infezzjoni, għajnejn xotti jew bid-dmugħ, tibdil fis-smiġħ jew fil-vuċi tiegħek, tisfir fil-widnejn, infezzjoni fil-widnejn, uġiġħ fil-widnejn, xlieqa (herpes simplex), tibdil fit-togħma, telf tas-sens tat-togħma, ħruġ ta' demm mill-ħanek jew feriti fil-ħalq, sensazzjoni ta' ħruq fuq l-ilsien, uġiġħ fl-ilsien, ħanek infjammat, problemi fis-sniem, emigranja, infezzjonijiet tal-passaġġ tan-nifs, sinużite, tinfaġ, soġħla fil-vojt, tieħu n-nifs mġħaġġel jew tbatu biex tieħu n-nifs, imnieħer imblukkat jew iqattar, għatx, disturbu fis-sniem,
- ħsejjes tal-qalb (ħsejjes tat-taħbit tal-qalb mhux normali), uġiġħ fis-sider jew skumdità, thossok ser tintilef minn sensik, thossok ħażin, fwawar, tegħreq aktar, ma tkunx tiflaħ għas-ħana u tegħreq b' mod eċċessiv, pressjoni baxxa jew għolja, palpitazzjonijiet (qalb thabbat bil-qawwa), qalb thabbat mġħaġġla,
- tintefaħ, stitikezza, indigestjoni, gass intestinali (flatus), žieda fl-aptit, kolon irritat, irritazzjoni tal-prostata, suffeġra (ġilda safra), ippurgar maħlul, uġiġħ fin-naħa tal-lemin u mad-dawra tal-

- kustilji, fwied jikber, taqlib ta' l-istonku, hteġa frekwenti li tagħmel l-awrina, tagħmel iktar awrina mis-soltu, infezzjoni fl-apparat urinarju, awrina anormali,
- mestrwazzjoni diffiċli, irregolari, jew l-ebda mestrwazzjoni, mestrwazzjoni li matulha johrog ħafna demm b'mod anormali jew li tkun twila ħafna, uġiġh waqt il-mestrwazzjoni, disturbu tal-ovarji jew tal-vaġina, uġiġh fis-sider, problemi ta' l-erezzjoni,
- kompożizzjoni anormali tax-xaġġar, akne, artrite, tbengil, ekżema (gilda infjammata, hamra, bil-ħakk u xotta bil-possibbiltà ta' lezjonijiet li jkunu jnixxu), horriqija, sensittività li thoss tiżdied jew tonqos, disturbu tad-dwiefer, spażmi tal-muskoli, sensazzjoni ta' tneimm jew tingiż, uġiġh fid-dirġajn jew riġlejn, uġiġh mnejn tingħata l-injezzjoni, uġiġh fil-ġogi, idejn jirtodu, psorajizi, idejn u għekiesi imlahħmin jew minfuhin, sensittività għad-dawl tax-xemx, raxx b'lezjonijiet imteggħa bit-tikek, hmura tal-gilda jew disturbu tal-gilda, wiċċ minfuh, glandoli jintefhu (nodi tal-limf minfuhin), muskoli miġbudin, tumor (mhux speċifikat), mixi mhux stabbli, indeboliment tal-ilma.

Effetti sekondarji irrappurtati mhux komuni:

- tara' jew tisma' affarijiet li ma jkunux hemm,
- attakk tal-qalb, attakk ta' paniku,
- sensittività eċċessiva għall-medicina,
- infjammazzjoni tal-frixa, uġiġh fl-għadam, dijabete mellitus,
- dgħjufija fil-muskoli.

Effetti sekondarji irrappurtati rari :

- aċċessjoni (konvulsjoni),
- pnemonja,
- artrite reumatika, problemi fil-kliewi,
- purgar skur jew bid-demm, uġiġh ta' żaqq qawwi,
- sarkojożi (marda li l-karatteristika tagħha hija deni persistenti, telf tal-piż, uġiġh fil-ġogi u nefha, feriti fil-gilda u glandoli minfuhin),
- vaskulite.

Effetti sekondarji rrappurtati rari ħafna:

- suwiċidju.

Effetti sekondarji mhux magħrufin:

- ħsibijiet dwar li thedded il-ħajja ta' persuni ohra,
- manija (entusjażmu eċċessiv jew mingħajr raġuni),
- perikardite (infjammazzjoni tar-rita tal-qalb), effużjoni fil-perikardju [jingabar il-fluwidu bejn il-perikardju (ir-rita tal-qalb) u l-qalb infisha].

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati fit-tfal u adoloxxenti li kienu qed jieħdu ribavirin u interferon alfa-2b:

Effetti sekondarji li kienu rrappurtati b'mod komuni ħafna:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jista' jikkawża għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofili (li jgħamluha aktar faċli li jaqbdok infezzjonijiet differenti), tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (li tista' ġġieghlek thossok għajjen, dipress, iżżid is-sensittività tiegħek għal ksieħ u sintomi ohrajn),
- thossok dipress jew irritabbli, thoss l-istonku mhux floku, ma thossokx tajjeb, tibdil fil-burdati, thossok għajjen/a, problemi biex torqod jew biex tibqa' rieqed, infezzjoni virali, dgħjufija, dijarea, sturdament, temperatura għolja, sintomi bħal ta' l-influenza, uġiġh ta' ras, nuqqas jew zieda fl-aptit, telf fil-piż, tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (tul u piż), uġiġh fin-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite (grieżem misluhin), dehriet bi tregħid, uġiġh fl-istonku, rimettar,
- gilda xotta, jehfief ix-xaġġar, irritazzjoni, uġiġh jew hmura fis-sit ta' l-injezzjoni, ħakk, uġiġh fil-muskoli, wegħat fil-muskoli, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod komuni:

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħaqqu d-demm li jissejhu plejtlets (li jista' jwassal għal tbengil u fi fsada mingħajr raġuni),
- eċċess ta' trigliceridi fid-demm, eċċess ta' uric acid (bħal gotta) fid-demm, zieda fl-attività tal-glandola tat-tirojde (li tista' tikkawża nervożità, intolleranza għas-shana u għaraq eċċessiv, telf fil-piż, palpitazzjoni, roġha),
- aġitazzjoni, rabja, imġieba aggressiva, disturbi fl-imġieba, tbatu biex tikkonċentra, instabilità emozzjonali, telf mis-sensi, thossok anzjuż jew nervuż, thoss il-bard, thossok konfuż, nuqqas ta' kwiet f'gismek, thossok bi nġhas, nuqqas ta' interess jew attenzjoni, tibdil fil-burdati, uġiġħ, irqad batut, hmar il-lejl, attentati ta' suwiċidju, tbatu biex toroqod, holm mhux normali, xewqa li twegġa' lilek innifsek,
- infezzjonijiet batterjali, rih komuni, infezzjonijiet tal-fungu, vista anormali, għajnejn xotti jew bi dmugh, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni jew uġiġħ jew infezzjoni fl-għajnejn, bidla fit-togħma, bidliet fil-vuċi tiegħek, xofftejn jinqasmu, sogħla, hanek iffjammata, tinfaġ minn imniehrek, irritazzjoni fl-imnieher, uġiġħ fil-halq, faringite (grieżem mislużin), nifs mghaġġel, infezzjonijiet respiratorji, xofftejn bil-qxur u qsim fit-truf tal-halq, qtugh ta' nifs, sinużite, għatis, selhiet fil-halq, ilsien misluħ, imnieher misdud jew imnieher inixxi, uġiġħ fil-grieżem, uġiġħ tas-sniien, hofof fis-sniien, disturbi fis-sniien, vertigo (thoss kollox idur bik), dghjufija, uġiġħ fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb thabbat bil-qawwi), rata mghaġġla tal-qalb,
- funzjoni tal-fwied anormali,
- ittalla' mill-istonku, uġiġħ fid-dahar, awrina fis-sodda, stitikezza, disturbi gastro-esofagali jew rettali, inkontinenza, zieda fl-aptit, infjammazzjoni tal-membrana tal-istonku u tal-imsaren, taqlib ta' l-istonku, purgar mahlul,
- disturbi fl-awrina, infezzjoni fil-passaġġ ta' l-awrina,
- pirjid mestrwali diffiċli, irregolari, jew ma jgħix, perjids mestrwali qawwija hafna u jdumu, disturbi tal-vagina, infjammazzjoni tal-vagina, infjammazzjoni tal-vagina, uġiġħ fit-testikli, żvilupp ta' karatteristiċi tal-ġisem maskili,
- akne, tbengil, ekzema (gilda iffjammata, hamra, thokkok u xotta li tista' tkun b'feriti li jnixxu), zieda jew tnaqqis fis-sensittività biex thoss, zieda fl-għaraq, zieda fil-movimenti tal-muskoli, muskoli ibsin, irritazzjoni jew ħakk fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, uġiġħ fid-dirġajn jew riġlejn, disturbi tad-dwiefer, sensazzjoni ta' memnim jew tingiż, gilda pallida, raxx b'feriti mghollijin u bi dbabar, idejn jirtogħdu, hmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, gilda titef il-kulur, gilda sensittiva għad-dawl, ferita fil-gilda, nefha minhabba li jakkumula l-ilma żejjed, glandoli minfuhin (nodi tal-limf minfuhin), treghid, tumor (mhux speċifikat).

Effetti sekondarji rrappurtati b' mod mhux komuni:

- imġieba anormali, disturbi emozzjonali, biża, holm ikraħ,
- fsada tal-membrana mukuza li tiksi s-superfiċje ta' gewwa ta' tebqet il-għajn, vista mċajpra, theddil, nuqqas ta' tolleranza għad-dawl, ħakk fl-għajnejn, uġiġħ fil-wiċċ, hanek iffjammata, skumdità fis-sider, tbatija biex tiehu n-nifs, infezzjonijiet fil-pulmun, skumdità fl-imnieher, pneumonja, tharħir,
- pressjoni baxxa tad-demm,
- fwied imkabbar,
- uġiġħ mestrwali,
- ħakk fiz-zona ta' l-anu (ħniex jew askaridi), raxx bi bzieżaq (hruq ta' Sant' Antnin), tnaqqis sensittività biex thoss, ġbid muskolari, uġiġħ fil-gilda, gilda pallida gilda titqaxxar, hmura, nefha.

Attentat li wiehed jipprova jagħmel hsara lilu nnifsu kien irrappurtat ukoll fl-adulti, tfal, u adolexxenti.

Ribavirin BioPartners flimkien ma' prodott b'alfa interferon jista' jikkawża wkoll:

- anemija aplastika, aplasija pura taċ-ċelluli ħomor (kundizzjoni fejn il-ġisem ikun waqqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm); dan jikkawża anemija severa, li s-sintomi tagħha jkunu jinkludu għeja mhux tas-soltu u nuqqas ta' enerġija,
- delużjonijiet,
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq u ta' isfel tal-passaġġ tan-nifs,
- infjammazzjoni tal-frixa,

- raxx sever li jista' jkun assoċjat ma' nfafet fil-halq, fl-immieher, fl-ghajnejn u membrani mukuži oħrajn (eritema multiforme, is-sindrome ta' Stevens Johnson), nekrolisi tossika epidermali (infafet u tqaxxir fis-saff ta' fuq tal-ġilda).

L-effetti sekondarji oħra li ġejjin kienu rrapportati wkoll bit-tahlita ta' ribavirin u prodott alfa interferon:

- ħsibijiet mhux normali, smigh jew tara oġġetti li ma jkunux hemm, stat mentali mibdul, diżorjentazzjoni,
- anġiodema (nefha tal-idejn, is-saqajn, l-għekiesi, wiċċ, xofftejn, halq, jew griżmejn li tista' tohloq diffikultajiet biex tibla' jew tiehu n-nifs), strowk (każijiet ċerebro-vaskulari),
- is-sindromu ta' Vogt-Koyangi-Harada (disturb infjammatorju awtoimmuni li jaffettwa l-ghajnejn, il-ġilda u r-riti tal-widnejn, il-moħħ u l-korda spinali),
- bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa li taffettwa l-ġisem kollu), sogħla kontinwa,
- problemi fl-ghajnejn inkluż ħsara fir-retina, sadda ta' l-arterja tar-retina, infjammazzjoni tan-nerve ottiku, nefha ta' l-ghajn u tikkek qieshom tajjar (jiffurmaw dbabar bojod fuq ir-retina),
- erja addominali tintefaħ, ħruq ta' stonku, tbatija fl-ippurgar jew uġigh waqt l-ippurgar,
- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuta inklużi urtikarja (ħorriqija), tbenġil, uġigh qawwi f'xi drigh jew riġel, uġigh f'sieq jew koxxa, telf tal-medda tal-moviment, ebusija, sarkojdozi (marda karatterizzata b'deni persistenti, telf fil-piż, uġigh fil-ġogi u nefha, griehi fil-ġilda u glandoli minfuhin)

Ribavirin Biopartners flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b jista' jikkawża wkoll:

- awrina skura, imħallba jew b'kulur anormali,
- diffikultà biex tiehu n-nifs, bidliet fil-mod kif thabbat qalbek, uġigh fi-sider, uġigh fin-naha t'isfel ta' dirghajk, uġigh fix-xedaq,
- tintilef minn-sensik,
- telf ta' l-użu tal-muskoli u għalhekk toġhtor jew tiflef is-saħha tal-muskoli tal-wiċċ, tiflef is-sensazzjoni li thoss,
- tiflef il-vista.

Int jew il-persuna li qed tiehu ħsiebek għandhom isejhu lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi.

Jekk **int pazjent adult li qed tbatu b'HCV/HIV u qed tirċievi kura kontra l-HIV**, iż-żieda ta' Ribavirin BioPartners u peginterferon alfa-2b tista' żżid ir-riskju tieghek li l-funzjoni tal-fwied tmur għall-agħar terapija kontra r-retrovajrus attiva hafna (HAART) u iżżid ir-riskju ta' aċidosi lattika, insuffiċjenza epatika u jiżviluppaw abnormalitajiet tad-demmm (tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ossigħnu, ċerti ċelluli bojod tad-demmm li jiġġieldu l-infezzjoni, u ċelluli li jgħaqqdu d-demmm imsejha plejtlits) (NRTI).

F'pazjenti ko-infettati b'HCV/HIV li qed jirċievu HAART, l-effetti sekondarji oħra li ġejjin sehħew mal-ghoti flimkien ta' ribavirin u peginterferon alfa-2b (mhux elenkati hawn fuq fl-effetti sekondarji ta' l-adulti):

- tnaqqis fl-aptit,
- uġigh fid-dahar,
- tnaqqis fil-limfoċiti CD4,
- metabolizmu difettuż tax-xaħam,
- epatite,
- uġigh fid-dirghajn/riglejn
- kandidjasi orali (traxx orali),
- diversi anormalitajiet fir-riżultati tat-testijiet tad-demmm fil-laboratorju.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

5. KIF TAĦŻEN RIBAVIRIN BIOPARTNERS

Żommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal.

Tużax Ribavirin BioPartners wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna ta' barra.

Taħżinx f' temperatura 'l fuq minn 25°C

M'għandekx tuża Ribavirin BioPartners minghajr il-parir tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek jekk tara tibdil fid-dehra tal-pilloli.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Ribavirin BioPartners

Is-sustanza attiva hi ribavirin.

Pillola miksija b'rita fiha 200 mg ta' ribavirin.

Is-sustanzi l-oħra huma:

- il-qalba tal-pillola: microcrystalline cellulose, crospovidone, povidone K25, silica colloidal, magnesium stearate.
- il-kisja tal-pillola: hypromellose, macrogol, titanium dioxide.

Id-dehra ta' Ribavirin BioPartners u l-kontenuti tal-pakkett

Ribavirin BioPartners hija pillola bajda, tonda, miksija b'rita, li ġeġja fit-tond fin-naħa ta' fuq u fin-naħa t'isfel.

Ribavirin BioPartners jiġi f'daqsijiet ta' pakketti differenti ta' 84, 112, 140 jew 168 pillola miksija b'rita.

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

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq u l-Manifattur

Biopartners GmbH

Kaiserpassage 11

D-72764 Reutlingen

Il-Germanja

Tel: +49 (0)7121 948 7756

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini <http://www.ema.europa.eu/>.