

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebetol 200 mg kapsuli ibsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' ribavirin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula iebsa fiha 40 mg ta' lactose monohydrate.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa (kapsula)

Bajda, opaka u timbrata b'linka ċelesti.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebetol flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huwa indikat għat-trattament ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) fl-adulti (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4, u 5.1).

Rebetol flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huwa indikat għat-trattament ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) għal-pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti) mhux ittrattati qabel u minghajr dekompensazzjoni tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbeda, u jiġi mmonitorjat, minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġar tal-epatite Ċ kronika.

Pożoloġija

Rebetol għandu jintuża f'terapija flimkien ma' mediċini oħra kif deskritt fis-sezzjoni 4.1.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal informazzjoni addizzjonali dwar kif għandu jiġi preskritt dak il-prodott partikolari u għal aktar rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ meta jingħata flimkien ma' Rebetol.

Il-kapsuli ta' Rebetol għandhom jingħataw mill-ħalq kuljum maqsumin f'żewġ dozi (filgħodu u filgħaxija) mal-ikel.

Adulti

Id-doża rakkomandata u t-tul ta' żmien ta' għal kemm għandu jingħataa Rebetol jiddependu mill-piż tal-pazjent u mill-prodott mediċinali li jintuża flimkien miegħu. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol.

F'każijiet fejn ma ssir l-ebda rakkomadazzjoni speċifika dwar doża, għandha tintuża d-doża li ġejja: Piż tal-pazjent: < 75 kg = 1,000 mg u > 75 kg = 1,200 mg.

Popolazzjoni pedjatrika

L-ebda dejta ma hija disponibbli fit-tfal ta' anqas minn 3 snin.

Nota: Għal pazjenti li jiżnu < 47 kg, jew li ma jistgħux jibilghu kapsuli, jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tas-soluzzjoni orali ta' Rebetol 40 mg/mL.

L-ghoti tad-dożi ta' Rebetol għall-pazjenti tfal u adolexxenti jiġi determinat skont il-piż tal-ġiż tal-pazjent. Per eżempju, l-ghoti ta' doži skont il-piż tal-ġiż tala' dflimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b qed jintwera f'**Tabella 1**. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol minhabba li xi skedi ta' għoti ta' mediċini flimkien ma jzommux mal-linji gwida ta' għoti ta' doži ta' Rebetol ipprovduti f'**Tabella 1**.

Tabella 1 Doża ta' Rebetol skont il-piż tal-ġisem meta jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b f'pazjenti pedjatriċi		
Piż tal-pazjent (kg)	Doża ta' Rebetol kuljum	Numru ta' kapsuli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	3 kapsuli ^a
50 - 65	800 mg	4 kapsuli ^b
> 65	Irreferi għar-rakkomandazzjonijiet tad-doża fl-adulti	

^a1 filghodu, 2 filghaxija

^b2 filghodu, 2 filghaxija

Bidla fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Bidla fid-doża għall-adulti

Tnaqqis fid-doża ta' Rebetol jiddependi mill-pożoloġija tal-bidu ta' Rebetol li tiddependi mill-prodott mediċinali li jintuża flimkien ma' Rebetol.

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja possibbilment marbuta ma' Rebetol, id-doża ta' Rebetol għandha tinbidel jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tnaqqas mill-qawwa tagħha.

Tabella 2 tipprovdi linji gwida għal bidliet u twaqqif tad-doża abbażi tal-konċentrazzjoni tal-emoglobina, l-istat kardijaku u l-konċentrazzjoni tal-bilirubina indiretta tal-pazjent.

Tabella 2 Immaniġġjar ta' Reazzjonijiet Avversi		
Valuri tal-laboratorju	Naqqas id-doża ta' Rebetol* jekk:	Waqqaf Rebetol jekk:
Emoglobina f'pazjenti mingħajr l-Ebda Mard Kardijaku	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Emoglobina: Pazjenti bi Storja ta' Mard Kardijaku Stabbli	tnaqqis ta' ≥ 2 g/dL fl-emoglobina matul kwalunkwe perjodu ta' 4 ġimgħat waqt it-trattament (tnaqqis permanenti fid-doża)	< 12 g/dL minkejja 4 ġimgħat b'doża mnaqqsa
Bilirubina – Indiretta	> 5 mg/dL	> 4 mg/dL (adulti)

* Għal pazjenti li qed jirċievu doża ta' 1,000 mg (< 75 kg) jew 1,200 mg (> 75 kg), id-doża ta' Rebetol għandha titnaqqas għal 600 mg/jum (mogħtija bħala kapsula waħda ta' 200 mg filghodu u żewġ kapsuli ta' 200 mg filghaxija). Jekk l-anormalità titranga, Rebetol jista' jinbada mill-ġdid b'600 mg kuljum, u jiżdied aktar għal 800 mg kuljum skont id-diskrezzjoni tat-tabib li jkun qed jikkura. Madankollu mhuwiex rakkomandat li wiehed imur lura għal doži oghla.

Għal pazjenti li jkunu qed jirċievu doża ta' 800 mg (< 65 kg)-1,000 mg (65-80 kg)-1,200 mg (81-105 kg) jew 1,400 mg (> 105 kg), l-1^{el} tnaqqis fid-doża ta' Rebetol ikun ta' 200 mg/jum (flief li f'pazjenti li jkunu qed jirċievu 1,400 mg, it-tnaqqis fid-doża għandu jkun ta' 400 mg/jum). Jekk ikun hemm bżonn, it-2ⁿⁱ tnaqqis fid-doża ta' Rebetol ikun b'200 mg/jum oħra. Pazjenti li jkollhom id-doża ta' Rebetol tagħhom imnaqqsa għal 600 mg kuljum jirċievu kapsula waħda ta' 200 mg filghodu u

żewġ kapsuli ta' 200 mg filgħaxija.

F'każ ta' reazzjoni avversa serja possibbilment marbuta ma' prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol, irreferi għall-SmPC korrispondenti ta' dawn il-prodotti mediċinali minhabba li xi skedi ta' għoti ta' mediċini flimkien ma' jzommux mal-linji gwida ta' bidla fid-doża u/jew twaqqif tad-doża ta' Rebetol kif deskritt f'**Tabella 2**.

Bidla fid-doża għal-pazjenti pedjatriċi

Tnaqqis fid-doża f'pazjenti pedjatriċi mingħajr mard tal-qalb isegwi l-istess linji gwida bħal ta' pazjenti adulti mingħajr mard tal-qalb f'dak li għandu x'jaqsam mal-livelli ta' emoglobina (**Tabella 2**).

M'hemm l-ebda dejta għal pazjenti pedjatriċi b'mard tal-qalb (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 3 tipprovdi linji gwida għat-twaqqif abbażi tal-konċentrazzjoni tal-bilirubina indiretta tal-pazjent.

Tabella 3 Immanigġjar ta' Reazzjonijiet Avversi	
Valuri tal-laboratorju	Waqqaf Rebetol jekk:
Bilirubina – Indiretta	> 5 mg/dL (għal > 4 ġimgħat) (tfal u adolexxenti ttrattati b'interferon alfa-2b), jew > 4 mg/dL (għal > 4 ġimgħat) (tfal u adolexxenti ttrattati b'peginterferon alfa-2b)

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani (eta' ta' ≥ 65 sena)

Ma jidher li hemm l-ebda effett sinifikanti marbut mal-età fuq il-farmakokinetika ta' Rebetol. Madankollu, bħal ma jiġri f'pazjenti iżgħar, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi determinata qabel l-għoti ta' Rebetol (ara sezzjoni 5.2).

Pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti)

Rebetol jista' jintuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b (ara sezzjoni 4.4). L-għażla tal-formulazzjoni ta' Rebetol hija bbażata fuq il-karatteristiċi individwali tal-pazjent. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ribavirin użat flimkien ma' antivirali li jahdmu b'mod dirett ma' gewx determinati s'issa f'dawn il-pazjenti. Dejta mhux disponibbli.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal aktar rakkomandazzjonijiet dwar dożaġġ meta jkun hemm għoti flimkien.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' Rebetol tinbidel f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi minhabba tnaqqis fit-tneħħija apparenti tal-kreatinina f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbeda Rebetol. Pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-50 mL/minuta) għandhom jingħataw dożi jalternaw kuljum ta' 200 mg u 400 mg. Pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/minuta) u pazjenti b'Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD – End Stage Renal Disease) jew fuq l-emođijalisi għandhom jingħataw Rebetol 200 mg/jum.

Tabella 4 tipprovdi linji gwida għal bidla fid-doża għal pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi. Pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu mmonitorjati b'aktar attenzjoni għal dak li għandu x'jaqsam mal-iżvilupp tal-anemija. Mhemmx dejta disponibbli dwar bidla fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi.

Tabella 4 Bidla fid-Dożaġġ għal Indeboliment tal-Kliwi f'Pazjenti Adulti	
Tnehhija tal-Kreatinina	Doża ta' Rebetol (kuljum)
30 sa 50 mL/min	Doži jalternaw, darba 200 mg u darba 400 mg
Inqas minn 30 mL/min	200 mg kuljum
Emodijalisi (ESRD)	200 mg kuljum

Indeboliment tal-fwied

Ma tidher l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn Rebetol u l-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Għal użu f'pazjenti b'cirrozi dikompensata, ara l-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebetol għandu jingħata mill-ħalq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.3). F'nisa li jista' jkollhom it-tfal, Rebetol m'għandux jinbeda qabel ma jinkiseb rapport ta' riżultat negattiv għat-test tat-tqala eżatt qabel tinbeda t-terapija.
- Treddiġh.
- Storja ta' mard kardijaku sever li kien jeżisti minn qabel, li jinkludi mard kardijaku instabbli jew mhux ikkontrollat, fis-sitt xhur ta' qabel (ara sezzjoni 4.4).
- Emoglobinopatiji (eż., talassemija, anemija biċ-ċelluli forma ta' mingel).

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal kontraindikazzjonijiet speċifiċi għal dawn il-prodotti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Rebetol għandu jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' (peg)interferon alfa għal dettalji dwar ir-rakkomandazzjonijiet ta' monitoraġġ u mmaniġġjar ta' dak li għandu x'jaqsam mar-reazzjonijiet avversi elenkati taħt qabel tinbeda t-terapija u prekawzjonijiet oħra assoċjati ma' (peg)interferon alfa.

Hemm diversi reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' terapija b'Rebetol flimkien ma' (peg)interferon alfa. Dawn jinkludu:

- Effetti psikjatriċi u tas-sistema nervuża ċentrali severi (bħal depressjoni, formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettag suwiċidju, attentat ta' suwiċidju u komportament aggressiv, eċċ.)
- Inibizzjoni fl-iżvilupp fiżiku fit-tfal u l-adolesxenti li jista' jkun irriversibbli f'xi pazjenti
- Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH - *thyroid stimulating hormone*) fit-tfal u l-adolesxenti
- Disturbi severi fl-għajnejn
- Disturbi fis-sniien u perijodontali

Popolazzjoni pedjatrika

Meta wieħed jiddeċiedi li ma jiddiferixxix it-trattament flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b sal-eta' adulta, huwa importanti li jitqies li din it-terapija b'dawn il-mediċini flimkien ikkawżat inibizzjoni fit-tkabbir fiżiku li tista' tkun irriversibbli f'xi pazjenti. Id-deċizjoni li titratta għandha ssir skont il-każ partikulari.

Emolisi

Tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina għal < 10 g/dL kien osservat f'sa 14 % tal-pazjenti adulti u f'7 % ta' tfal u adolesxenti kkurati b'Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi

kliniċi. Għalkemm Rebetol m'għandu l-ebda effetti kardjovaskulari diretti, anemija assoċjata ma' Rebetol tista' tirriżulta f'deterjorament tal-funzjoni kardijaka, jew it-taħrix tas-sintomi ta' mard koronarju, jew it-tnejn. Għalhekk, Rebetol għandu jkun mogħti b'attenzjoni lill-pazjenti li għandhom mard kardijaku (ara sezzjoni 4.3). L-istat kardijaku għandu jkun eżaminat qabel tinbeda t-terapija u osservat klinikament waqt it-terapija; jekk isehh xi deterjorament, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kardjovaskulari

Pazjenti adulti li kellhom insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardijaku, u/jew irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb preżenti jew fil-passat, għandhom ikunu osservati mill-qrib. Hu rrakkomandat li daww il-pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel jittiehdulhom elettrokardjogrammi qabel u waqt il-kors tal-kura. Arritmiji kardijaċi (primarjament supraventrikulari) normalment jirrispondu għat-terapija konvenzjonali imma għandhom mnejn ikollhom bżonn li titwaqqaf t-terapija. M'hemmx dejta dwar tfa' jew adolexxenti li xi darba kellhom mard kardijaku.

Riskju teratoġeniku

Qabel il-bidu ta' trattament b'Rebetol it-tabib għandu jinforma b'mod komprensiv kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa dwar ir-riskju teratoġeniku ta' Rebetol, il-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva u kontinwa, il-possibbiltà li l-metodi ta' kontraċezzjoni jistgħu jfallu u l-konsegwenzi possibbli ta' tqala jekk din issehħ waqt jew wara trattament b'Rebetol (ara sezzjoni 4.6). Għal monitoraġġ tat-tqala tal-laboratorju, jekk joġġbok irreferi għal Testijiet tal-laboratorju.

Sensittività eċċessiva akuta

Jekk tiżviluppa reazzjoni minhabba sensittività eċċessiva akuta (eż., urtikarja, anġoedima, jingħalqu l-bronki, anafilassi), Rebetol għandu jitwaqqaf minnufih u tinbeda terapija medika xierqa. F'każijiet ta' raxx tal-ġilda momentarju m'hemmx għalfejn titwaqqaf il-kura.

Funzjoni tal-fwied

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet sinifikanti fil-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament għandu jkun osservat mill-qrib. Jekk joġġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal rakkomandazzjonijiet dwar twaqqif jew bidla fid-doża .

Indeboliment tal-kliewi

Il-farmakokinetika ta' Rebetol tinbidel f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliewi minhabba tnaqqis fit-tneħħija (clearance) apparenti f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbeda Rebetol. Minhabba żidiet sostanzjali fil-koncentrazzjonijiet ta' ribavirin fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, huma rrakkomandati aġġustamenti fid-doża ta' Rebetol f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 mL/minuta. Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar bidla fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul it-trattament u għandha tittiehed azzjoni korrettiva kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Possibbiltà li taggrava l-immunosoppressjoni

Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun kienu rrapportati li jsehħu fi żmien 3 sa 7 ġimgħat wara l-ghoti ta' peginterferon u Rebetol flimkien ma' azathioprine. Din il-majelotossicità kienet reversibbli fi żmien 4 sa 6 ġimgħat wara l-waqfien tat-terapija antivirali għall-HCV u ta' azathioprine mogħti flimkien u ma reġġhetx sehħet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kull waħda mill-kura waħedha (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin

Tossiċità mitokondrijali u aċidożi lattika:

Għandha tingħata attenzjoni lill-pazjenti pożittivi għall-HIV li huma koinfettati bl-HCV li qed jirċievu kura bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u l-kura assoċjata b'interferon alfa/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għall-HIV li jkunu qed jirċievu kors ta' NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni l-indikaturi ta' tossiċità mitokondrijali u aċidożi lattika meta jingħata Rebetol. Għal aktar dettalji ara sezzjoni 4.5.

Dikumpensazzjoni epatika f'pazjenti infettati b'HCV/HIV fl-istess hin li jkollhom ċirrożi avanzata

Pazjenti infettati fl-istess hin li jkollhom ċirrożi avanzata u li jkunu qed jirċievu terapija antiretrovirali kombinata (cART - *combined anti-retroviral therapy*) jista' jkollhom riskju akbar ta' dikumpensazzjoni tal-fwied u mewt. Fatturi oħra fil-linja bażi f'pazjenti infettati fl-istess hin li jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' dikumpensazzjoni epatika jinkludu trattament b'didanosine u konċentrazzjonijiet għolja ta' bilirubin fis-serum.

Pazjenti infettati fl-istess hin li jkunu qed jirċievu kemm trattament antiretrovirali (ARV- *antiretrovirali*) kif ukoll kura kontra l-epatite għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, bi stima tal-punteġġ ta' Child-Pugh tagħhom waqt it-trattament. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal rakkomandazzjonijiet dwar twaqqif jew bidla fid-doża. Pazjenti li javanzaw għal dikumpensazzjoni epatika għandu jkollhom it-trattament tagħhom kontra l-epatite mwaqqaf mill-ewwel u t-trattament tal-ARV evalwat mill-ġdid.

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

F'pazjenti li fl-istess hin ikunu infettati b'HCV/HIV li jkunu qed jirċievu trattament b'peginterferon alfa-2b/ribavirin u cART jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw anomalitajiet ematoloġiċi (bħal newtropenija, tromboċitopenija u anemija) meta mqabbla ma' pazjenti infettati b'HCV biss.

Għalkemm il-bieċa l-kbira tagħhom jistgħu jkunu mmaniġġjati bi tnaqqis fid-doża, monitoraġġ mill-qrib ta' parametri ematoloġiċi għandu jsir f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u hawn taħt "Testijiet tal-laboratorju" u sezzjoni 4.8).

Pazjenti ttrattati b'Rebetol u zidovudine għandhom riskju akbar li jiżviluppaw anemija; għalhekk, l-użu ta' Rebetol flimkien ma' zidovudine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'għadd baxx ta' ċelluli CD4

F'pazjenti li jkollhom HCV/HIV fl-istess hin, hemm disponibbli dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà (N=25) f'individwi b'għadd tas-CD4 anqas minn 200 ċellula/ μ L. Għalhekk hija mehtieġa l-kawtela meta jkunu qed jiġu kkurati pazjenti b'għadd tas-CD4 baxx.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li għandhom jittiehdu fl-istess hin ma' terapija ta' HCV għal għarfien u mmaniġġjar tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta' tossiċitajiet li jikkoinċidu parzjalment ma' dawg ta' Rebetol.

Testijiet tal-laboratorju

Qabel ma tinbeda t-terapija il-pazjenti kollha għandhom isirulhom testijiet ematoloġiċi standard, testijiet tal-kimika tad-demem (għadd komplut tad-demem [CBC - *complete blood count*] u differenzjali, l-għadd tal-plejtlits, elettroliti, kreatinina fis-serum, testijiet tal-funzjoni tal-fwied, l-aċidu uriku) u testijiet tat-tqala. Valuri aċċettabbli fil-linja bażi li jistgħu jitqiesu bħala linji gwida qabel tinbeda t-terapija b'Rebetol:

- Emoglobina
Adulti: ≥ 12 g/dL (nisa); ≥ 13 g/dL (irġiel)
Tfal u adolexxenti: ≥ 11 g/dL (bniet); ≥ 12 g/dL (subien)

Evalwazzjonijiet tal-laboratorju għandhom isiru fit-2 u fir-4 ġimgħa tat-terapija, u kultant żmien wara dan, kif ikun klinikament xieraq. L-HCV-RNA għandu jitkejjel perġodikament waqt il-kura (ara sezzjoni 4.2).

L-aċidu uriku għandu mnejn jiżdied b'Rebetol minhabba emolisi; għalhekk, il-potenzjal għall-iżvilupp ta' gotta għandu jkun osservat b'attenzjoni f'pazjenti predisposti.

Lactose

Kull kapsula Rebetol fiha 40 mg ta' lactose. Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-galactose, nuqqas totali ta' lactase jew malassorbiment tal-glucose-galactose m'għandhomx jieħdu din il-medicina.

Sodium

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ir-riżultati ta' studji *in vitro* li użaw preparazzjonijiet ta' mikrożomi tal-fwied kemm umani kif ukoll tal-firien ma' indikaw l-ebda metabolizmu ta' Rebetol medjat mill-enzima tas-cytochrome P450. Rebetol ma jimpedixx l-enzimi tas-cytochrome P450. M'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossiċità li Rebetol jinduċi l-enzimi tal-fwied. Għalhekk, hemm probabbiltà minima li jseħħu interazzjonijiet abbażi tal-enzima P450.

Permezz ta' effett inibitorju fuq inosine monophosphate dehydrogenase, Rebetol jista' jfixkel il-metabolizmu ta' azathioprine u possibbilment iwassal għall-akkumulazzjoni ta' 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), li kienet assoċjata ma' majelotossiċità f'pazjenti kkurati b'azathioprine. L-użu ta' peginterferon alfa pegilati u Rebetol flimkien ma' azathioprine għandu jiġi evitat. F'każijiet individwali fejn il-benefiċċju tal-ġoti ta' Rebetol flimkien ma' azathioprine jiġġustifika r-riskju potenzjali, huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza ematoloġika mill-viċin waqt l-użu flimkien ma' azathioprine biex jiġi identifikati sinjali ta' majelotossiċità, 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 Rebetol u prodotti mediċinali oħra, hlief għall-peginterferon alfa-2b, interferon alfa-2b u medicini kontra l-aċidu fl-istonku. Ma kienet innotata l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn Rebetol u peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi studju dwar il-farmakokinetika b'dożi multipli.

Antaċidi

Il-bijodisponibbiltà ta' Rebetol 600 mg kienet imnaqqa meta nġhata flimkien ma' antaċidu li kien fih magnesium aluminium u simethicone; l-AUC₀₋₁₂ naqqas b'14 %. Jista' jkun li l-bijodisponibbiltà kienet imnaqqa f'dan l-istudju minhabba l-ittardjar tal-ġarr ta' Rebetol jew tal-bidla fil-pH. Din l-interazzjoni mhijiex ikkunsidrata li hi klinikament rilevanti.

Analogi ta' nukleosid

L-użu ta' analogi ta' nukleosid waħedhom jew flimkien ma' nukleosidi oħra, irriżulta f'aċidożi lattika. Farmakoloġikament, Rebetol iżid il-metaboliti fosforilati tan-nukleosidi tal-purina *in vitro*. Din l-attività tista' twassal għar-riskju akbar ta' aċidożi lattika kkaġunata minn analogi tan-nukleosid tal-purina (eż. didanosine jew abacavir). L-użu fl-istess hin ta' Rebetol u didanosine mhux irrakkomandat. Rapporti ta' tossiċità mitokondrijali, l-aktar aċidożi lattika u pankreatite, ftit minnhom fatali, kienu rrappurtati (ara sezzjoni 4.4).

Kien irrappurtat li l-anemija ħraxet minhabba Rebetol meta zidovudine ikun parti mill-kors li jintuża għall-kura tal-HIV għalkemm il-mekkaniżmu eżatt għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' Rebetol flimkien ma' zidovudine mhux irrakkomandat minhabba żieda fir-riskju ta' anemia (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkonsidrat il-bidla ta' zidovudine bħala parti mill-kors ta' kura kontra r-retrovirus (ART) jekk dan kien diġa qed jinġhata. Dan ikun importanti b'mod partikolari f'pazjenti li fil-passat kellhom anemia minhabba li hađu zidovudine.

Kwalunkwe possibbiltà ta' interazzjonijiet tista' tippersisti sa xaharejn (hames *half-lives* għal Rebetol) wara l-waqfien tat-terapija b'Rebetol minhabba l-half-life twil (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda evidenza li Rebetol jagħmel xi interazzjoni mal-impedituri li mhumex nukleosidi tar-reverse transcriptase jew impedituri tal-protease.

Fil-letteratura hemm rapporti li ma jaqblux dwar ir-riżultat tal-ġhoti ta' abacavir flimkien ma' Rebetol. Xi dejta tindika li pazjenti koinfettati 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/Rebetol. Għalhekk, wieħed għandu joqgħod attent meta ż-żewġ mediċini jingħataw f'daqqa.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pazjenti nisa

Rebetol m'għandux jintuża minn nisa li huma tqal (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3). Għandu jkun hemm attenzjoni kbira biex tiġi evitata tqala f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 5.3). Terapija b'Rebetol m'għandhiex tinbeda qabel ma jinkiseb rapport ta' test tat-tqala negattiv eżatt qabel tinbeda t-terapija. Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal disa' xhur wara li l-kura tkun intemmet; matul dan iż-żmien għandhom isiru testijiet tat-tqala ta' rutina kull xahar. Jekk issehh tqala waqt il-kura jew fi żmien disa' xhur wara li l-kura tkun twaqqfet, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju teratoġeniku sinifikanti ta' Rebetol għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti rġiel u s-sieħba nisa tagħhom

Għandu jkun hemm attenzjoni kbira biex tiġi evitata tqala fis-sieħba ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu Rebetol (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Rebetol jakkumula fiċ-ċelluli u jitneħħa mill-ġisem bil-mod ħafna. Mhux magħruf jekk Rebetol li jinsab fl-isperma jeżerċita l-effetti teratoġeniċi jew ġenotossiċi potenzjali tiegħu fuq l-embriju/fetu uman. Għalkemm dejta minn madwar 300 tqala b'missirijiet li ġew esposti għal Rebetol li kienu segwiti b'mod prospettiv, ma wrietx zieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali, u lanqas xi tendenza speċifika ta' malformazzjoni, il-pazjenti rġiel jew is-sieħba nisa tagħhom li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'Rebetol u għal sitt xhur wara l-kura. Testijiet ta' rutina tat-tqala għandhom isiru kull xahar waqt dan iż-żmien. Irġiel li s-sieħba tagħhom hija tqila għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET biex jużaw kondom biex inaqqsu l-passaġġ ta' Rebetol lis-sieħba.

Tqala

L-użu ta' Rebetol huwa kontraindikata waqt it-tqala. Fi studji qabel l-użu kliniku intwera li Rebetol huwa teratoġeniku u tossiku għall-ġeni (ara sezzjoni 4.4 u 5.3).

Treddigh

Mhuwiex magħruf jekk Rebetol jiġix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li qegħdin jiġu mreddghin, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

Fertilità

Dejta ta' qabel l-użu kliniku

- Fertilità: Fi studji fuq annimali, Rebetol għamel effetti reversibbli fuq l-ispermatoġenesi (ara sezzjoni 5.3).
- Teratoġenicità: Possibbiltà ta' effetti teratoġeniċi sinifikanti u/jew fatali għall-embriju intwerew għal Rebetol fl-ispeċi ta' annimali kollha li fuqhom saru studji xierqa, li sehhew b'dozi baxxi sa wieħed minn għoxrin tad-doża rrakkomandata fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3).
- Effett tossiku fuq il-ġeni: Rebetol jikkawża effett tossiku fuq il-ġeni (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rebetol m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni; madankollu, prodotti mediċinali oħra użati flimkien miegħu għandu mnejn ikollhom effett. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw gheja kbira, hedla, jew konfużjoni waqt it-trattament għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-punt ta' sigurtà l-aktar prominenti ta' Rebetol huwa anemija emolitika li ssehh fl-ewwel gimghat tat-terapija. L-anemija emolitika assoċjata ma' terapija b'Rebetol tista' twassal għal deterjorament fil-funzjoni kardijaka u/jew mard kardijaku li jkun hemm diġà jmur għall-aghħar. F'xi pazjenti kienu osservati wkoll zieda fl-aċidu uriku u fil-valuri ta' bilirubin indirett assoċjati mal-emolisi.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din is-sezzjoni nkisbu primarjament minn provi kliniċi u/jew bħala reazzjonijiet avversi għall-mediċina minn rapporti spontanji meta Rebetol intuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b.

L-użu ta' Ribavirin flimkien ma' sustanzi antivirali diretti (DAA, *direct antiviral agents*)

Abbażi tal-valutazzjoni tad-*data* ta' sigurtà miksuba minn studji kliniċi f'adulti b'DAA flimkien ma' ribavirin, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti identifikati bħala assoċjati ma' ribavirin kienu anemija, nawsja, rimettar, astenja, gheja, insomnija, sogħla, qtugħ ta' nifs, haġġ u raxx. Minbarra l-anemija, il-magġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi ma kinux serji u għaddew mingħajr ma twaqqaf it-trattament.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti ta' prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Rebetol għal effetti addizzjonali mhux mixtieqa rrapportati b'dawn il-prodotti.

Adulti

Terapija b'żewġ mediċini ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b

Is-sigurtà ta' kapsuli Rebetol hija evalwata minn dejta minn erba' provi kliniċi f'pazjenti li ma kellhom l-ebda esponiment għal interferon qabel (pazjenti li qatt ma ħadu interferon qabel): żewġ provi studju Rebetol flimkien ma' interferon alfa-2b, f'żewġ provi sar studju b'Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b.

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

Lista ta' reazzjonijiet avversi fl-adulti miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 5** huma bbażati fuq esperjenza minn provi kliniċi f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura qabel kkurati għal sena u użu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ċertu numru ta' reazzjonijiet avversi, ġeneralment marbuta ma' terapija b'interferon iżda li kienu rrapportati fil-kuntest tat-terapija għall-epatite C (flimkien ma' Rebetol) huma ukoll murija f'**Tabella 5**. Minbarra hekk, irreferi għall-SmPCs ta' peginterferon alfa-2b u interferon alfa-2b għar-reazzjonijiet avversi li jistgħu jiġu attribwiti għal monoterapija b'interferoni. Fost il-klassijiet tas-sistema tal-organi, l-effetti avversi huma mnizzla skont il-frekwenza permezz tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont kemm huma serji, l-ewwel l-aktar serji.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew wara l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b.	
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjonijiet virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni bil-batterji (inkluż sepsi), infezzjoni bil-fungu, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tan-nifs, bronkite, herpes simplex, sinožite, otitis media, flissjoni, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
Mhux komuni:	Infezzjoni fin-naha t'isfel tal-passaġġ respiratorju
Rari:	Pnewmonja*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmi mhux speċifikati
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, newtropenja
Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Rari ħafna:	Anemija aplastika*
Mhux magħruf:	Aplażja pura taċ-ċelluli ħomor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombotika
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Sensittività eċċessiva għal medikazzjoni
Rari:	Sarkojdożi*, artrite rewmatika (toħroġ mill-ġdid jew taggrava)
Mhux magħruf:	Sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, lupus erythematosus sistemiku, vaskulite, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż urtikarja, anġjoedima, bronkokostrizzjoni, anafilassi
Disturbi fis-sistema tal-endokrini	
Komuni:	Ipotajroidiżmu, ipertajroidiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna:	Anoreksija
Komuni:	Iperglicemija, iperuricemija, ipokalcemija, deidrazzjoni, żieda fl-aptit
Mhux komuni:	Dijabete mellitus, ipertrigliceridimja*
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, ansjetà, burdati emozzjonali, insomnja
Komuni:	Ħsibijiet ta' suwiċidju, psikożi, imġiba aggressiva, konfużjoni, aġitazzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, imġiba anormali, nervosità, disturbi fl-irqad, tnaqqis fil-libido, apatija, ħolm anormali, biki
Mhux komuni:	Attentati ta' suwiċidju, attakk ta' paniku, allucinazzjoni
Rari:	Disturbi bipolari*
Rari ħafna:	Suwiċidju*
Mhux magħruf:	Ħsibijiet dwar omiċidju*, manija*, bidla fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Uġiġħ ta' ras, sturdament, ħalq xott, konċentrazzjoni tiddgħajef
Komuni:	Amnesija, tixkil fil-memorja, sinkope, emigranja, ataksja, paraesteżija, disfonija, telf tat-togħma, ipoesteżija, iperesteżija, ipertonja, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, tregħid, diżgweżja
Mhux komuni:	Newropatija, newropatija periferali
Rari:	Aċċessjoni (konvulżjoni)*
Rari ħafna:	Emorragija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polineuropatija*
Mhux magħruf:	Paraliżi tal-wieċċ, mononuropatiji

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapurtati waqt provi kliniċi jew wara l-użu ta' wara t-tqegħid fis-sug ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b.	
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Disturbi fil-vista, vista mċajpra, konguntivite, irritazzjoni fl-ghajn, uġiġh fl-ghajnejn, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugħ, ghajn tinħass xotta
Rari:	Emorraġġi mir-retina*, retinopatiji (inkluż edima makulari)*, sadd tal-arterja tar-retina*, sadd tal-vina tar-retina*, nevrite ottika*, papillo-edima*, telf tal-akutezza tal-vista jew tal-medda viżiva*, tnixxijiet mir-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo, indeboliment/telf ta' smigh, żanzin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjonijiet, takikardija
Mhux komuni:	Infart mijokardjaku
Rari:	Kardjomijopatija, aritmija*
Rari ħafna:	Iskemija kardijaka*
Mhux magħruf:	Effużjoni fil-perikardju*, perikardjite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, fwawar
Rari:	Vaskulite
Rari ħafna:	Iskemija periferika*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni ħafna:	Qtugħ ta' nifs, sogħla
Komuni:	Epistassi, disturb respiratorju, kongestjoni fil-passaġġ tan-nifs, kongestjoni tas-sinus, kongestjoni nażali, rinorreja, żieda fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, uġiġh fil-faringi u fil-laringi, sogħla fil-vojt
Rari ħafna:	Infiltrati pulmonari*, pnemonite*, pnemonite fl-interstizzju*
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna:	Dijarea, rimettar, dardir, uġiġh ta' żaqq
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, ulċera fil-ħalq, kolite, uġiġh ta' żaqq fil-kwadrant ta' fuq fin-naħa tal-lemin, dispepsja, ittella' mill-istonku*, glossite, kejlite, nefħa addominali, fsada fil-ħanek, ġingivite, purgar maħlul, disturbi fis-snien, stitikezza, gass fl-istonku
Mhux komuni:	Pankreatite, uġiġh fil-ħalq
Rari:	Kolite iskemika
Rari ħafna:	Kolite ulċerattiva*
Mhux magħruf:	Disturbi paradentali, disturbi fis-snien, pigmentazzjoni fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Fwied kbir, suffejra, iperbilirubinimja*
Rari ħafna:	Epatotossicità (inkluż imwiet)*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna:	Alopeċja, ħakk, ġilda xotta, raxx
Komuni:	Psorajizi, psorajizi taggrava, ekżema, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, raxx ħamrani, issir għarqan bil-lejl, iperidrozi, dermatite, akne, furunkolite, eritema, urtikarja, disturbi tal-ġilda, tbengil, żieda fl-għaraq, għamla tax-xagħar anormali, disturbi fid-dwiefer*
Rari:	Sarkojdozi tal-ġilda
Rari ħafna:	Sindrome ta' Stevens Johnson*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, eritema multiforme*

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew wara l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b.	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġ muskolu-skelettriku
Komuni:	Artrite, uġiġ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, uġiġ fl-estremità
Mhux komuni:	Uġiġ fl-ghadam, dgħufija fil-muskoli
Rari:	Rabdomajoliżi*, myożite*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	
Komuni:	Awrina frekwenti, awrina tiżdied, anormalità fl-awrina
Rari:	Indeboliment tal-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi*
Rari ħafna:	Sindrome nefrotika*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	<u>Mara:</u> amenorrea, mestrwazzjoni esagerata, disturbi mestruali, dismenorrea, uġiġ fis-sider, disturbi fl-ovarji, disturb vaginali. <u>Raġel:</u> impotenza, prostatite, funzjoni ħażina tal-erezzjoni. Disfunzjoni sesswali (mhux speċifikata)*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja, tertir ta' bard, temperatura għolja, mard jixbah l-influenza, astenija, irritabilità
Komuni:	Uġiġ tas-sider, skumdità fis-sider, edima periferali, thossok ma tiflaħx, thossok anormali, għatx
Mhux komuni:	Edima fil-wieċ
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis tal-piż
Komuni:	Hsejjes fil-qalb

*Minhabba li Rebetol dejjem ġie ordnat ma' prodott alfa interferon, u r-reazzjonijiet avversi tal-medicina elenkati li kienu inkluzi kienu jirriflettew esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq li ma tippermettix li tiġi kwantifikata b'mod preċiż il-frekwenza, il-frekwenza rrapportata hawn fuq inkisbet minn provi kliniċi fejn intuża Rebetol f'tahlita ma' interferon alfa-2b (pegilat jew mhux pegilat).

Deskrizzjoni ta' xi whud mir-reazzjonijiet avversi

Tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet tal-emoglobina b' > 4 g/dL kien osservat fi 30 % tal-pazjenti kkurati b'Rebetol u peginterferon alfa-2b u f'37 % tal-pazjenti kkurati b'Rebetol u interferon alfa-2b. Il-livelli tal-emoglobina niżlu għal inqas minn 10 g/dL f'14 % tal-pazjenti adulti u 7 % ta' tfal u adolexxenti kkurati b'Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew ma' interferon alfa-2b.

Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' anemija, newtropa, u tromboċitopenija kienu ħfief (gradi tal-WHO ta' 1 jew 2). Kien hemm xi każijiet ta' newtropa aktar severa f'pazjenti kkurati b'Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b (grad tal-WHO 3: 39 minn 186 [21 %]; u grad 4 tal-WHO: 13 minn 186 [7 %]). Lewkopenija ta' grad 3 tal-WHO kien ukoll irrappurtat f'7 % ta' dan il-grupp ta' kura.

Żieda fil-uric acid u valuri indiretti ta' bilirubin assoċjati ma' emolisi kienet osservata f'xi pazjenti kkurati b'Rebetol użat flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi kliniċi, iżda l-valuri marru lura għal dawk tal-livelli fil-linja bażi wara erba' ġimgħat minn meta ntemmet it-terapija.

Fost dawk il-pazjenti b'livelli ta' uric acid għoji, kien hemm numru żgħir ħafna ta' pazjenti li kienu kkurati bil-kombinazzjoni żviluppaw għatx, u hadd minnhom ma kellu bżonn tibdil fil-kura jew twaqqif mill-provi kliniċi.

Pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

Għall-pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV li qed jirċievu Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b, effetti avversi oħra (li ma kienux irrappurtati f'pazjenti b'infezzjoni waħda) li kienu rrapportati fl-istudji bi frekwenza ta' > 5 % kienu: kandidija orali (14 %), lipodistrofija akkwiziżta (13 %), tnaqqis fil-limfoċiti CD4 (8 %), tnaqqis fl-apetit (8%), żieda

tal-gamma-glutamyltransferase (9 %), uġiġh fid-dahar (5 %), zieda tal-amylase fid-demm (6 %), zieda tal-aċidu lattiku fid-demm (5 %), epatite ċitolitika (6 %), zieda tal-lipase (6 %) u uġiġh fir-riġel (6 %).

Tossiċità mitokondrijali

Tossiċità mitokondrijali u aċidożi lattika kienu rrappurtati f'pazjenti pożittivi għall-HIV li kienu qed jingħataw kors ta' NRTI flimkien ma' Rebetol għall-infezzjoni fl-istess hin b'HCV (ara sezzjoni 4.4).

Valuri tal-laboratorju għall-pazjenti li jkunu infettati b'HCV/HIV fl-istess hin

Għalkemm toossiċitajiet ħematoloġiċi ta' newtropenija, tromboċitopenija u anemija seħħew b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kellhom fl-istess hin infezzjoni b'HCV/HIV, il-parti l-kbira setgħu ikunu maniġġjati b'tibdil fid-doża u rari kellhom bżonn iwaqqfu l-kura minn qabel (ara sezzjoni 4.4). Anormalitajiet ematoloġiċi kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu Rebetol f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b. Fi Studju 1 (ara sezzjoni 5.1) tnaqqis fil-livelli tal-ghadd assolut tan-newtrofili taħt il-500 ċellula/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti u tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlets għal taħt 50,000/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Anemija (hemoglobina < 9.4 g/dL) kienet irrappurtata fi 12 % (23/194) tal-pazjenti kkurati b'Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tnaqqis fil-limfoċiti CD4

Kura b'Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-ghadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-ewwel 4 ġimġat mingħajr tnaqqis fil-perċentwali ta' ċelluli CD4+. It-tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli CD4+ kien reversibbli bi tnaqqis tad-doża jew twaqqif tat-terapija. L-użu ta' Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b ma' deherx li kellu impatt negattiv fuq il-kontroll ta' virimja 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'ghadd ta' ċelluli CD4+ < 200/μL (ara sezzjoni 4.4).

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittieħdu fl-istess hin ma' terapija għall-HCV għall-gharfien u maniġġjar tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta' toossiċitajiet li jikkoinċidu ma' dawk ta' Rebetol meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali ohra.

Popolazzjoni pedjatrika

Flimkien ma' peginterferon alfa-2b

Fi prova klinika b'107 pazjent tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 17-il sena) ikkurati b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b u Rebetol, bidliet fid-doża kienu meħtieġa f'25 % tal-pazjenti, l-aktar komuni minhabba anemija, newtropenija jew telf tal-piż. B'mod ġenerali, il-profil tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal u l-adolexxenti 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 ġimġha b'interferon alfa-2b pegilat u Rebetol, dehret inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul (ara sezzjoni 4.4). Telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni ħafna waqt il-kura (fi tmiem 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 giet imfixkla (< tiolet perċentwali f'70 % tal-pazjenti).

Fi tmiem l-24 ġimġha 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-tiolet perċentwali). Erbgħa u disghin minn 107 itfal kienu rreġistrati fil-prova ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin. L-effetti fuq it-tkabbir kienu inqas f'dawk it-tfal ikkurati għal 24 ġimġha milli f'dawk ikkurati għal 48 ġimġha. Minn qabel il-kura sat-tmiem tal-perjodu ta' segwitu fit-tul fost tfal ikkurati għal 24 jew 48 ġimġha, il-perċentwali tat-tul għall-età naqsu b'1.3 u 9.0 perċentwali, rispettivament. Erbgħa u ghoxrin fil-mija tat-tfal (11/46) ikkurati għal 24 ġimġha u 40% tat-tfal (19/48) ikkurati għal 48 ġimġha kellhom tnaqqis ta' > 15-il perċentwali fit-tul għall-età minn qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin meta mqabbel mal-perċentwali fil-linja bażi ta' qabel il-kura. Hdx fil-mija tat-tfal (5/46) ikkurati għal 24 ġimġha u

13% tat-tfal (6/48) ikkurati għal 48 ġimgħa kien osservat li kellhom tnaqqis ta' > 30 perċentwali tat-tul għall-età mil-linja bażi ta' qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin. Għall-piż, minn qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin, il-perċentwali tal-piż għall-età naqsu b'1.3 u 5.5 perċentwali fost tfal ikkurati għal 24 ġimgħa jew 48 ġimgħa, rispettivament. Għall-BMI, minn qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin, il-perċentwali tal-BMI għall-età naqsu b'1.8 u 7.5 perċentwali fost tfal ikkurati għal 24 ġimgħa jew 48 ġimgħa, rispettivament. Tnaqqis fil-perċentwali tat-tul medju fl-ewwel sena minn segwitu fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal qabel l-età tal-pubertà. It-tnaqqis fil-punteggi Z tat-tul, piż u BMI osservat waqt il-fażi ta' kura mqabbel ma' popolazzjoni normattiva ma rku prax għalkollox fit-tmiem tal-perjodu ta' segwitu fit-tul għal tfal ikkurati b'48 ġimgħa ta' terapija (ara sezzjoni 4.4).

Fil-fażi ta' kura ta' dan l-istudju, l-aktar reazzjonijiet avversi prevalenti fl-individwi kollha kienu: temperatura għolja (80 %), uġiġh ta' ras (62 %), newtopenija (33 %), għeja (30 %), anoressija (29 %) u ħmura fis-sit tal-injezzjoni (29 %). Individwu wieħed biss kellu jwaqqaf il-kura minhabba reazzjoni avversa (tromboċitopenija). Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudju kienu ħfief jew moderati fil-qawwa tagħhom. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrapportati f'7 % (8/107) tal-individwi kollha u kienu jinkludu uġiġh fis-sit tal-injezzjoni (1 %), uġiġh fl-estremajiet (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 ipotajrodiżmu (3 %) u 5 individwi ngħataw kura b'levothyroxine għal ipotajrodiżmu/TSH għoli.

Flimkien ma' interferon alfa-2b

Fi provi kliniċi b'118-il tifel u tifla u adolexxenti ta' 3 sa 16-il sena kkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u Rebetol, 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm tħassib speċifiku għat-tfal dwar l-inibizzjoni tat-tkabbir bħal tnaqqis fil-perċentwali tat-tul (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 9 fil-mija) u fil-perċentwali tal-piż (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 13 fil-mija) li dehret waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-kura, it-tfal kellhom medja perċentwali tal-erbġha u erbġhin perċentwali, li kienet taħt il-medja tal-popolazzjoni normattiva u anqas mit-tul tagħhom mal-linja bażi (erbġha u tmenin perċentwali). Ghoxrin (20 %) 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). It-tul adult finali kien disponibbli għal 14 minn dawg it-tfal u wera li 12 komplew juru nuqqas ta' > 15-il perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kkombinata li damet sa' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u Rebetol, inibizzjoni tat-tkabbir dehret li wasslet għal tnaqqis fit-tul adult finali f'xi pazjenti. 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).

Minbarra hekk, ħsbijiet dwar suwiċidju jew attentati ta' suwiċidju kienu rrapportati aktar ta' spiss meta mqabbla ma' pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur tal-follow-up wara l-kura. Bħal f'pazjenti adulti, tfal u adolexxenti kellhom każijiet psikjatriċi avversi oħrajn (eż. dipressjoni, burdati emozzjonali, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Minbarra hekk, disturbi fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, temperatura għolja, anoressija, rimettar u burdati emozzjonali seħħew aktar ta' spiss fi tfal u adolexxenti meta mqabbla ma' pazjenti adulti. Tibdil fid-dożi kienu meħtieġa fi 30 % tal-pazjenti, l-aktar għal anemija u newtopenija.

Lista ta' reazzjonijiet avversi miġbura f'tabella fil-popolazzjoni pedjatrika

Reazzjonijiet avversi rrapportati elenkati f'**Tabella 6** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multiċentriċi fuq tfal u adolexxenti b'Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b. Fost il-klassijiet tas-sistemi ta' organi, reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli ta' frekwenza permezz tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); 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 mnizżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi irrappurtati b' mod komuni ħafna, komuni jew mhux komuni waqt provi kliniċi fi tfal u adolexxenti b' Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni tal-fungu, infezzjoni bil-batterji, infezzjoni pulmonari, nażofaringite, faringite kkawżata minn streptokokki, otitis media, sinožite, snien jithaffru, influwenza, herpes fil-ħalq, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, vaġinite, gastroenterite
Mhux komuni:	Pnewmonja, askarijażi, enterobijasi, herpes zoster, ċellulite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)	
Komuni:	Neoplasmi mhux speċifikati
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, newtropenija
Komuni:	Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni ħafna:	Ipotajrojdiżmu
Komuni:	Ipertajrojdiżmu, virilizmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna:	Anoressija, zieda fl-aptit, tnaqqis fl-aptit
Komuni:	Ipertrigliceridemija, iperuriċemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, insomnija, burdati emozzjonali
Komuni:	Ħsibijiet dwar suwiċidju, aggressjoni, konfużjoni, effetti ta' tixkil, disturbi fl-imġiba, aġitazzjoni, sonnambuliżmu, ansjetà, burdata mibdula, aġitazzjoni, nervi, disturbi fl-irqad, ħolm anormali, apatija
Mhux komuni:	Imġiba mhux normali, burdata ta' dipressjoni, disturbi emozzjonali, biża', ħmar il-lejl
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Uġiġħ ta' ras, sturdament
Komuni:	Iperkinesja, tregħid, disfonja, paraesteżija, ipoesteżija, iperesteżija, tiddgħajjef il-konċentrazzjoni, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, rqad ħazin
Mhux komuni:	Newralġija, letargija, attività psikomotriċi eċċessiva
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Konġunktivite, uġiġħ fl-ġhajnejn, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugħ
Mhux komuni:	Emorraġija mill-konġunktiva, ħakk fl-ġhajnejn, 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, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Qtuġħ ta' nifs, nifs imgħaġġel, epistassi, sogħla, konġestjoni nasali, irritazzjoni nasali, rinorrea, għatis, uġiġħ fil-faringi u fil-laringi
Mhux komuni:	Tharħir, skumdità fl-imnieher

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi irrappurtati b' mod komuni ħafna, komuni jew mhux komuni waqt provi kliniċi fi tfal u adolexxenti b' Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna:	Ugħigh addominali, ugħigh addominali 'l fuq, rimettar, dijarea, dardir
Komuni:	Ulċera fil-ħalq, stomatite b' ulċera, stomatite, stomatite b' afti, dispepsja, keljozi, glossite, ittella' mill-istonku, disturbi fir-rektum, disturbi gastro-intestinali, stitikezza, ippurgar mahlul, ugħigh tas-sniien, disturbi fis-sniien, skumdità fl-istonku, ugħigh fil-ħalq
Mhux komuni:	Ġingivite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Funzjoni tal-fwied anormali
Mhux komuni:	Epatomegalija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna:	Alopeċja, raxx
Komuni:	Ħakk, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, iperidrozi, akne, disturbi tal-ġilda, disturbi fid-dwiefer, il-ġilda tiffel il-kulur, ġilda xotta, erytema, tbengil
Mhux komuni:	Disturbi fil-pigmentazzjoni, dermatite atopika, esfoljazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna:	Artralġja, mjalġja, ugħigh muskolu-skelettriku
Komuni:	Ugħigh fl-estremità, ugħigh fid-dahar, ġbid tal-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarka	
Komuni:	Enurezi, disturbi biex tghaddi l-awrina, inkontinenza tal-awrina, proteina fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	<u>Mara</u> : amenorrea, mestrwazzjoni esaġerata, disturbi mestrwali, disturb vaginali. <u>Raġel</u> : ugħigh fit-testikoli
Mhux komuni:	<u>Mara</u> : dismenorreja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Gheja, tertir ta' bard, temperatura għolja, mard jixbah l-influenza, astenja, thossok ma tiflahx, irritabilità
Komuni:	Ugħigh fis-sider, edima, ugħigh, thoss il-bard
Mhux komuni:	Skumdità fis-sider, ugħigh fil-wieċ
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età)
Komuni:	Żieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demmi, żieda ta' thyroglobulin
Mhux komuni:	Antikorp kontra t-tirojde pożittiv
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda
Mhux komuni:	Kontużjoni

Ħafna mil-bidliet fir-riżultati tal-laboratorju fil-prova klinika b' Rebetol/peginterferon alfa-2b kienu ħfief jew moderati. Tnaqqis tal-emoglobina, ċelluli bojod tad-demmi, plejtlits, newtrofili u żieda fil-bilirubin jistgħu jeħtieġu tnaqqis tad-doża jew twaqqif għal kollox tat-terapija (ara sezzjoni 4.2). Fil-waqt li bidliet fil-valuri tal-laboratorju dehru f' xi pazienti kkurati b' Rebetol meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b fil-prova klinika, il-valuri reġġu lura għal-livelli tal-linja bażi fi ftit ġimghat wara li ntemmet it-terapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi b'Rebetol użat flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b, id-doża eċċessiva massima rappurtata kienet doża totali ta' 10 g ta' Rebetol (50 kapsula ta' 200 mg) u 39 MIU ta' interferon alfa-2b (13-il injezzjoni taħt il-ġilda ta' 3 MIU kull waħda) meħuda f'għurnata waħda minn pazjent f'tentattiv ta' suwiċidju. Il-pazjent kien osservat għal jumejn fil-kamra tal-emergenza, u matul dak iż-żmien ma kienet osservata l-ebda reazzjoni avversa mid-doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għall-użu sistemiku, antivirali għat-trattament tal-infezzjonijiet tal-HCV, Kodiċi ATC: J05AP01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ribavirin (Rebetol) huwa analogu sintetiku tan-nukleosajd li wera attività *in vitro* kontra xi RNA jew DNA vajrusis. Il-mekkaniżmu li bih Rebetol flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jeżerċita l-effetti tiegħu kontra HCV mhuwiex magħruf. Formulazzjonijiet orali tal-monoterapija ta' Rebetol kienu investigati bħala terapija għall-epatite Ċ kronika f'diversi provi kliniċi. Ir-riżultati ta' dawn l-investigazzjoniet urew li l-monoterapija ta' Rebetol ma kellha l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni tal-vajrus tal-epatite (HCV-RNA) jew fit-titjib tal-istologija epatika wara 6 sa 12-il xahar ta' terapija u 6 xhur ta' follow-up.

Effikaċja klinika u sigurtà

Rebetol flimkien ma' Sustanza Antivirali li taħdem b'mod Dirett (DAA - *Direct Antiviral Agent*): Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tad-DAA korrispondenti għal deskrizzjoni shiħa ta' dejta klinika dwar kombinazzjoni ta' dan it-tip.

Fl-SmPC kurrenti hemm iddettaljat biss id-deskrizzjoni dwar l-użu ta' Rebetol mill-iżvilupp originali ma' (peg)interferon alfa-2b:

Terapija b'żewġ mediċini flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b:
L-użu ta' Rebetol fil-kura flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b kien evalwat f'numru ta' studji kliniċi. Pazjenti eligibbli għal dawn il-provi kellhom epatite Ċ kronika ikkonfermata b'analizi ta' *polymerase chain reaction* (PCR) pożittiv għall-HCV-RNA (> 30 IU/mL), bijopsija tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika mingħajr l-ebda kawża oħra għall-epatite kronika u kwantitajiet anormali ta' ALT fis-serum.

Pazjenti li qatt ma ħadu kura qabel

Tliet studji eżaminaw l-użu ta' interferon f'pazjenti li qatt ma ħadu kura qabel, tnejn b'Rebetol + interferon alfa-2b (C95-132 u I95-143) u wieħed b'Rebetol + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Fil-każijiet kollha, il-kura kienet għal sena b'follow up ta' sitt xhur. Ir-rispons sostnut fit-tmiem tal-follow-up żdied b'mod sinifikanti biż-żieda ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0.001$).

Fi studji kliniċi C95-132 u I95-143, it-terapija mħallta ta' Rebetol + interferon alfa-2b intweriet li kienet aktar effettiva b'mod sinifikanti mill-monoterapija ta' interferon alfa-2b (irduppjar fir-rispons

sostnut). It-terapija mhallta naqqset ukoll ir-rata tan-numru ta' pazjenti li rkadew. Dan kien jghodd għall-ġenotipi kollha tal-HCV, b'mod partikolari għall-Ġenotip 1, li fih ir-rata ta' pazjenti li rkadew naqqset bi 30 % meta mqabbla mal-monoterapija ta' interferon alfa-2b.

Fil-prova klinika C/I98-580, 1,530 pazjent li qatt ma ħadu kura qabel kienu kkurati għal sena b'wieħed minn dawn il-korsijiet imhallta li ġejjin:

- Rebetol (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgħa) (n = 511).
- Rebetol (1,000/1,200 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgħa għal xahar segwiti minn 0.5 mikrogrammi/kg/ġimgħa għal 11-il xahar) (n = 514).
- Rebetol (1,000/1,200 mg/jum) + interferon alfa-2b (3 MIU tlett darbiet fil-ġimgħa) (n = 505).

F'din il-prova, it-taħlita ta' Rebetol u peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgħa) kienet aktar effettiva b'mod sinifikanti mit-taħlita ta' Rebetol 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 tal-kura.

Il-ġenotip tal-HCV u l-valuri tal-linja bazi tal-viral load huma fatturi ta' tbassir li huma magħrufa li jaffettaw ir-rati tar-rispons. Madankollu, ir-rati ta' rispons f'din il-prova kienu murija li kienu dipendenti wkoll fuq id-doża ta' Rebetol mogħtija flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b. F'dawk il-pazjenti li rċevew > 10.6 mg/kg Rebetol (doża ta' 800 mg f'pazjent tipiku ta' 75 kg), mingħajr ma jingħata każ tal-ġenotip jew tal-viral load, ir-rati ta' rispons kienu oghla b'mod sinifikanti milli f'dawk il-pazjenti li rċevew ≤ 10.6 mg/kg ta' Rebetol (**Tabella 7**), filwaqt li r-rati ta' rispons f'pazjenti li rċevew > 13.2 mg/kg ta' Rebetol kienu aktar għolja.

Tabella 7: Rati ta' rispons sostnut b'Rebetol + peginterferon alfa-2b (skont id-doża ta' Rebetol [mg/kg], ġenotip u viral load)				
Ġenotip HCV	Doża ta' Rebetol (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 Rebetol (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg)

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

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

Fi prova separata, 224 pazjent b'ġenotip 2 jew 3 ingħataw peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogramma/kg minn taht il-ġilda, darba fil-ġimgħa, flimkien ma' ribavirin bejn 800 mg u 1,400 mg p.o. għal 6 xhur (bażat fuq il-piż tal-ġisem, kien hemm tlett pazjenti biss li kienu jiżnu > 105 kg, irċevew id-doża ta' 1,400 mg) (**Tabella 8**). Erbġha u għoxrin % kellhom bridging fibrosis jew ċirrozi (Knodell 3/4).

Tabella 8 Rispons Viroloġiku fl-Aħħar tal-Kura, Rispons Viroloġiku Sostnut u dawk li Rkadev skont Ġenotip HCV u <i>Viral Load</i> *			
	Rebetol 800-1,400 mg/jum ma' peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg darba fil-ġimgħa		
	Rispons fl-Aħħar tal-kura	Rispons Viroloġiku Sostnut	Rata ta' kemm irkadev
Individwi kollha	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600,000 IU/mL	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600,000 IU/mL	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600,000 IU/mL	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600,000 IU/mL	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Kwalunkwe individwu li kellu livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu fiż-żjara tat-12-il ġimgħa ta' follow-up u dejta nieqsa fiż-żjara tal-24 ġimgħa ta' follow-up kien meqjus bħala risponsdur sostnut. Kwalunkwe individwu li kellu dejta nieqsa fi u wara l-perijodu ta' 12-il ġimgħa ta' follow-up kien meqjus bħala li ma kellux rispons f'ġimgħa 24 ta' follow-up.

Is-sitt xhur ta' kura ta' din il-prova kienu ttollerati aħjar minn fil-prova oriġinali bit-taħlita, għat-twaqqif 5% vs 14%, għal tibdil fid-doża 18 % vs 49 %.

Fi prova mhux komparattiva, 235 pazjent b'ġenotip 1 u *viral load* baxx (< 600,000 IU/mL) irċewew peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogrammi taht il-ġilda, darba kuljum, flimkien ma' Rebetol agġustat skont il-piż. Ir-rata globali tar-rispons sostnut wara kura ta' 24 ġimgħa kienet 50 %. Wiehed u erbghin fil-mija tal-individwi (97/235) kellhom livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu mar-4 ġimgħa u mal-24 ġimgħa tat-terapija. F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' 92 % (89/97) li kellhom rispons viroloġiku sostnut. Ir-rata għolja li nkisbet f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti giet identifikata f'analizi li saret waqt li kien għaddej l-istudju (n=49) u kkonfermata b'mod prospettiv (n=48).

Dejta storika limitata tindika li kura għal 48 ġimgħa tista' tkun marbuta ma' rata ta' rispons sostnut oghla (11/11) u ma' riskju aktar baxx li jinkadu (0/11 imqabbel ma' 7/96 fl-24 ġimgħa ta' wara l-kura).

Prova klinika kbira randomized qabblet is-sigurtà u l-effikaċja tal-kura għal 48 ġimgħa ma' żewġ korsijiet ta' peginterferon alfa-2b/Rebetol [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg u 1 µg/kg minn taht il-ġilda darba fil-ġimgħa kemm flimkien ma' Rebetol 800 sa 1,400 mg f'pilloli kuljum (maqsuma f'żewġ dożi)] u peginterferon alfa-2a 180 µg minn taht il-ġilda darba fil-ġimgħa ma' ribavirin 1,000 sa 1,200 mg f'pilloli kuljum (maqsuma f'żewġ dożi) f'3,070 adult li qatt ma ħadu kura qabel b'epatite Ċ kronika ta' ġenotip 1. Ir-rispons għall-kura kien imkejjel bħala Rispons Viroloġiku Sostnut (SVR) li huwa definit bħala HCV-RNA li jista' jitkejjel sa' 24 ġimgħa wara l-kura (ara **Tabella 9**).

Tabella 9 Rispons viroloġiku fil-ġimgha 12 ta' trattament, rispons ma' tmiem it-trattament, rata ta' rkadar * u Rispons Viroloġiku Sostnut (SVR - *Sustained Virologic Response*)

Grupp ta' Kura	% (numru) ta' pazjenti		
	Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + Rebetol	Peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + Rebetol	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirin
HCV-RNA ma jistax jitkejjel fil- ġimgha ta' kura 12	40 (407/1,019)	36 (366/1,016)	45 (466/1,035)
Rispons ma' tmiem it-trattament	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Rikaduta	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
SVR	40 (406/1,019)	38 (386/1,016)	41 (423/1,035)
SVR f'pazjenti b'HCV-RNA li ma jistax jitkejjel fil-ġimgha 12 ta' trattament	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* Essej ta' PCR għall-HCV-RNA, bil-limitu l-baxx li jista' jigi kkwantifikat ta' 27 IU/mL

Nuqqas ta' rispons viroloġiku bikri fil-ġimgha ta' kura 12 (HCV-RNA jista' jitkejjel b' < 2 log₁₀ tnaqqis mil-linja bażi) kien kriterju għat-twaqqif tal-kura.

Fit-tliet gruppi ta' kura kollha, rati ta' rispons viroloġiku sostnut kienu simili. F'pazjenti ta' nisel Afrikan-Amerikan (li huwa magħruf bħala fattur ta' pronjozi batut għas-suċċess tat-tneħħija tal-HCV), kura b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg)/Rebetol wasslet għal rispons viroloġiku sostnut oghla meta mqabbel ma' doża ta' peginterferon alfa-2b 1µg/kg. Bid-doża ta' 1.5 µg/kg peginterferon alfa-2b ma' Rebetol, ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut kienu aktar baxxi f'pazjenti b'cirrozi, f'pazjenti b'livelli ta' ALT normali, f'pazjenti ta' viral load > 600,000 IU/mL mal-linja bażi, u f'pazjenti li għandhom > 40 sena. Il-pazjenti Kawkażi kellhom rati ta' rispons viroloġiku sostnut oghla meta mqabbla mal-Afrikani-Amerikani. Fost pazjenti b'HCV-RNA li ma setax jitkejjel ma' tmiem il-kura, ir-rata li rkadew kienet ta' 24 %.

Tbassir ta' rispons viroloġiku sostnut f'pazjenti li qatt ma kienu hađu din il-kura qabel

Rispons viroloġiku sat-tnax-il ġimgha huwa definit bħala mill-anqas tnaqqis ta' 2-log fil-viral load jew livelli ta' HCV-RNA li ma jitkejjlux. Rispons viroloġiku sa ġimgha 4 huwa definit bħala mill-anqas tnaqqis ta' 1-log tal-viral load jew livelli ta' HCV-RNA li ma jistgħux jitkejlu. Dawn il-fini ta' żmien (ġimgha ta' kura 4 u ġimgha ta' kura 12) intwerew li jistgħu jintużaw biex jitbassar ir-rispons sostnut (**Tabella 10**)

Tabella 10 Valur Imbassar ghar-Rispons Viroloġiku Sostnut Waqt Il-Kura waqt Terapija Kombinata bi peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ Rebetol 800-1,400 mg						
	Negattiv			Pożittiv		
	L-ebda rispons fil-Ġimgha ta' Kura	L-Ebda Rispons Sostnut	Valur Imbassar Negattiv	Rispons fil-Ġimgha ta' Kura	Rispons Sostnut	Valur Imbassar Pożittiv
Ġenotip 1*						
Ma' Ġimgha 4*** (n=950)						
HCV-RNA negattiv	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negattiv jew ≥ 1 log tnaqqis fil-viral load	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Ma' Ġimgha 12*** (n=915)						
HCV-RNA negattiv	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negattiv jew ≥ 2 log tnaqqis fil-viral load	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Ġenotip 2, 3**						
Ma' Ġimgha 12 (n= 215)						
HCV-RNA negattiv jew ≥ 2 log tnaqqis fil-viral load	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Ġenotip 1 jirċievu 48 ġimgha ta' kura

**Ġenotip 2, 3 jirċievu 24 ġimgha ta' kura

***Ir-risultati li qed jidhru huma meħudm f'hm speċifiku. Pazjent seta' kien nieqes jew kellu riżultat differenti għal ġimgha 4 jew ġimgha 12.

† Dawn il-kriterji intużaw fil-protokol: Jekk l-HCV-RNA ta' ġimgha 12 huwa pożittiv u hemm tnaqqis ta' < 2log₁₀ mil-linja bażi, pazjenti jkollhom iwaqqfu l-terapija. Jekk l-HCV-RNA ta' ġimgha 12 huwa pożittiv u hemm tnaqqis ta' ≥ 2log₁₀ mil-linja bażi, mela erġa' ttestja mill-ġdid ma' ġimgha 24 u jekk jiġi pożittiv, il-pazjenti jkollhom iwaqqfu l-kura.

Pazjenti infettati fl-istess ħin b'HCV/HIV

Saru żewġ provi kliniċi f'pazjenti infettati fl-istess ħin b'HIV u HCV. Ir-rispons għall-kura f'dawn iż-żewġ provi jidher f'**Tabella 11**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju multicentru u randomized li fih ħadu sehem 412-il pazjent adult li ma kinux ikkurati qabel, b'epatite Ċ kronika li kellhom ukoll infezzjoni b'HIV. Il-pazjenti kienu randomized sabiex jirċievu Rebetol (800 mg/jum) ma' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha) jew Rebetol (800 mg/jum) ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW) għal 48 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur. Studju 2 (P02080) kien randomized, f'centru wieħed li fih ħadu sehem 95 pazjent adult li ma kinux ikkurati qabel b'epatite Ċ kronika li kellhom l-HIV fl-istess ħin. Il-pazjenti kienu randomized biex jirċievu Rebetol (800-1,200 mg/jum skont il-piż) ma' peginterferon alfa-2b (100 jew 150 µg/ġimgha skont il-piż) jew Rebetol (800-1,200 mg/jum skont il-piż) ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW). It-tul tat-terapija kien ta' 48 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur ħlief għall-pazjenti infettati b'ġenotip 2 jew 3 u viral load < 800,000 IU/mL (Amplicor) li kienu kkurati għal 24 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur

Tabella 11 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

	Studju 1 ¹			Studju 2 ²		
	Rebetol (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha)	Rebetol (800 mg/jum) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	valur-p ^a	Rebetol (800-1,200 mg/jum) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/ġimgha)	Rebetol (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 unitajiet internazzjonali; TIW = tlett darbiet fil-ġimgha.

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

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

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

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

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

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

Rispons histoloġiku

Bijopsiji tal-fwied ittiehdu qabel u wara l-kura f' Studju 1 u kienu disponibbli għal 210 minn 412-il individwu (51 %). Kemm il-punteġġ Metavir u l-grad Ishak naqsu fost l-individwi kkkurati b'Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Dan it-tnaqqis kien sinifikanti fost dawkl li wrew rispons (-0.3 għal Metavir u -1.2 għal Ishak) u stabbli (-0.1 għal Metavir u -0.2 għal Ishak) fost dawkl li ma kellhomx rispons. Mil-lat ta' attività, madwar terz ta' dawkl li kellhom rispons sostnut urew titjib u hadd ma mar għall-agħar. Ma deherx titjib mil-lat ta' fibrozi f'dan l-istudju. Stejatożi tjiebet b'mod sinifikanti f'pazjenti infettati b'HCV ta' Ġenotip 3.

Pazjenti li kienu kkkurati qabel

Kura mill-ġdid ta' pazjenti li kienu f'leww għall-kura li tkun ingħatat qabel (pazjenti li rkadew u li ma kellhomx rispons għall-kura) b'peginterferon alfa-2b flimkien ma' Rebetol: Fi prova mhux kumparattiva, 2,293 pazjent b'fibrozi moderata għal severa li kienu f'leww għall-kura li ngħataw qabel b'tahlita ta' interferon alfa/ribavirin kienu kkkurati mill-ġdid b'peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogramma/kg mogħtija taħt il-ġilda, darba fil-ġimgha, flimkien ma' Rebetol mogħti skont il-piż tal-pazjent. Falliment għal terapija li tkun ingħatat qabel kien definit bħala rkadar jew nuqqas ta' rispons (HCV-RNA pożittiv fi tmiem mill-anqas 12-il ġimgha ta' kura).

Pazjenti li kienu HCV-RNA negattivi f'Ġimgha 12 tal-Kura komplew il-kura għal 48 ġimgha u kienu segwiti għal 24 ġimgha wara l-kura. Rispons f'ġimgha 12 kien definit bħala HCV-RNA li ma setgħax jitkejjel wara 12-il ġimgha ta' kura. Rispons Viroloġiku Sostnut (SVR) huwa definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel mal-24 ġimgha wara l-kura (**Tabella 12**).

Tabella 12 Rati ta' Rispons għall-kura mill-ġdid f'każi fejn il-kura ta' qabel kienet falliet

	Pazjenti b'HCV-RNA li ma setgħax jitkejjel f'gimgha tal-kura 12 u SVR wara kura mill-ġdid				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Popolazzjoni globali*
	Ġimgha ta' rispons 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Ġimgha ta' rispons 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	SVR % (n/N) 99 % CI
B'mod globali	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549) 54.0, 64.8	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Rispons Qabel					
Jirkadu	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Ġenotip 1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Ġenotip 2/3	88.9 (72/81)	73.6 (53/72) (60.2, 87.0)	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
NR	28.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Ġenotip 1/4	23.0 (182/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Ġenotip 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0
Ġenotip					
1	30.2 (343/1,135)	51.3 (176/343) 44.4, 58.3	23.0 (162/704)	42.6 (69/162) 32.6, 52.6	14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7
2/3	77.1 (185/240)	73.0 (135/185) 64.6, 81.4	75.6 (96/127)	63.5 (61/96) 50.9, 76.2	55.3 (203/367) 48.6, 62.0
4	42.5 (17/40)	70.6 (12/17) 42.1, 99.1	44.4 (12/27)	50.0 (6/12) 12.8, 87.2	28.4 (19/67) 14.2, 42.5
Puntegg Fibrozi METAVIR					
F2	46.0 (193/420)	66.8 (129/193) 58.1, 75.6	33.6 (78/232)	57.7 (45/78) 43.3, 72.1	29.2 (191/653) 24.7, 33.8
F3	38.0 (163/429)	62.6 (102/163) 52.8, 72.3	32.4 (78/241)	51.3 (40/78) 36.7, 65.9	21.9 (147/672) 17.8, 26.0
F4	33.6 (192/572)	49.5 (95/192) 40.2, 58.8	29.7 (116/390)	44.8 (52/116) 32.9, 56.7	16.5 (159/966) 13.4, 19.5
Linja bażi tat-tagħbiġa virali					
HVL (>600,000 IU/mL)	32.4 (280/864)	56.1 (157/280) 48.4, 63.7	26.5 (152/573)	41.4 (63/152) 31.2, 51.7	16.6 (239/1,441) 14.1, 19.1
LVL (<600,000 IU/mL)	48.3 (269/557)	62.8 (169/269) 55.2, 70.4	41.0 (118/288)	61.0 (72/118) 49.5, 72.6	30.2 (256/848) 26.1, 34.2

NR: Ma wrewx rispons definit bħala HCV-RNA fis-serum/plażma pozittiv fi tmiem it-12-il ġimgha ta' kura.

HCV-RNA fil-plażma jitkejjel b'assaġġ ta' reazzjoni tal-katina tal-polymerase kwantitattiv ibbażat fuq riċerka minn laboratorju ċentrali.

*Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata tinkludi 7 pazjenti li għalihom mill-anqas 12-il ġimgha ta' terapija minn qabel ma setgħetx tkun ikkonfermata.

B'mod globali, madwar 36 % (821/2,286) tal-pazjenti kellhom livelli ta' HCV-RNA fil-plażma li ma setgħux jitkejlu mat-12-il ġimgha ta' terapija mkejla permezz ta' test ibbażat fuq riċerka (limitu li seta' jitkejjel 125 IU/mL). F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' rispons virloġiku sostnut ta' 56 %

(463/823). Għall-pazjenti li kienu f'lewn għat-terapija li kienet ingħatat qabel b'interferon mhux pegilat jew interferon pegilat u negattivi ma' għimgha 12, it-rati ta' rispons sostnut kienu ta' 59 % u 50 %, rispettivament. Fost 480 pazjent b'>2 log tat-tnaqqis virali iżda b'ammont ta' vajrus li jista' jiġi mkejje ma' għimgha 12, b'kollox 188 pazjent komplew it-terapija. F'dawk il-pazjenti, l-SVR kien 12 %.

Dawk li ma kellhomx rispons għat-terapija li ngħatat qabel b'interferon alfa pegilat/ribavirin kellhom anqas chans li jiksbu rispons f'għimgha 12 għall-kura mill-ġdid minn dawk li ma kellhomx rispons għal interferon alfa mhux pegilat/ribavirin (12 % vs 28.6 %). Madankollu, jekk inkiseb rispons f'għimgha 12, kien hemm differenza żgħira fl-SVR irrISPettivament minn jekk kienetx ingħatat kura minn qabel jew jekk kienx hemm rispons qabel.

Kura mill-ġdid ta' pazjenti li rkadew b'kura kkombinata ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b Żewġ studji li eżaminaw l-użu tal-kura mħallta ta' Rebetol + interferon alfa-2b f'pazjenti li jirkadu (C95-144 u I95-145); 345 pazjent b'epatite kronika li kienu diġa' rkadew b'kura ta' interferon li ngħatat qabel, kienu kkurati għal sitt xhur, b'sitt xhur ta' follow-up. Terapija mħallta b'Rebetol + 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-vajrus, ġenotip tal-HCV, u l-istadji histoloġiċi.

Tagħrif dwar l-effikaċja fit-tul – Adulti

Żewġ studji kbar ta' follow up fit-tul ta' 1,071 pazjent u 567 pazjent wara kura fi studji minn qabel b'interferon alfa-2b mhux pegilat (b'Rebetol jew mingħajru) u interferon alfa-2b pegilat (b'Rebetol jew mingħajru), rispettivament. L-ghan tal-istudji kien sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u jiġi stmat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. Mill-anqas 5 snin ta' follow up fit-tul intemm wara kura f'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 kontinwu fuq tul ta' 5 snin huwa 97 % (95 % CI: 95-99 %) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b mhux pegilat (b'Rebetol jew mingħajru), u huwa 99 % (95 % CI: 98-100 %) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b pegilat (b'Rebetol jew mingħajru).

SVR wara kura ta' HCV kronika b'interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat, b'Rebetol jew mingħajru) wassal għal tnehhija fit-tul tal-vajrus b'hekk tgħaddi l-infezzjoni epatika "b'kura" klinika minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jeliminax il-possibilità li jsehhu każijiet epatiċi f'pazjenti b'cirrozi (inkluz kanċer epatiku).

Popolazzjoni pedjatrika

Effikaċja klinika u sigurtà

Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b

Tfal u adolesxenti minn 3 snin sa 17-il sena b'epatite Ċ kronika kkompensata u HCV-RNA li jista' jitkejje kienu mdahhla fi prova multicentrika u kkurati b'Rebetol 15 mg/kg kuljum ma' interferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² fil-gimgha għal 24 jew 48 gimgha, skont il-ġenotip tal-HCV u l-viral load fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 gimgha wara l-kura. Total ta' 107 pazjent ingħataw kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkażi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % < 12-il sena. Il-popolazzjoni li giet studjata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ hafifa għal moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' Rebetol u interferon alfa-2b pegilat għandu jitqies b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 13**.

Tabella 13 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut ($n^{a,b}$ (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha n = 107		
	24 ġimgha	48 ġimgha
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgha wara l-kura, bil-limitu l-baxx li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' daww li kellhom rispons/ numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li għe assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 u viral load baxxa (< 600,000 IU/mL) kellhom jiehdu 24 ġimgha ta' kura fil-waqt li daww b'ġenotip 3 u viral load għoli ($\geq 600,000$ IU/mL) kellhom jiehdu 48 ġimgha ta' kura.

Rebetol flimkien ma' interferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 snin sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kkompensata u HCV-RNA li setgħet titkejjel (imkejjel minn laboratorju ċentrali bl-użu ta' assaġġ ta' RT-PCR li jintuża għar-riċerka) kienu reklutati f'żewġ provi multiċentriċi u rċewew Rebetol 15 mg/kg kull jum ma' interferon alfa-2b 3 MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgha għal sena 1 segwit minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Kienu reklutati total ta' 118-il pazjent: 57 raġel, 80 % Kawkażi, u 78 % ġenotip 1, 64 % ≤ 12-il sena. Il-popolazzjoni reklutata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ hafifa sa moderata. F'żewġ provi multiċentriċi r-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fit-tfal u adolexxenti kienu simili għal daww tal-adulti. Minhabba nuqqas ta' tagħrif f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi fi tfal b'avvanz sever tal-marda, u l-possibilità ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċju/riskju f'din il-popolazzjoni tat-taħlita ta' Rebetol u interferon alfa-2b għandu jiġi kkonsidrat b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Riżultati ta' dan l-istudju huma miġbura fil-qosor f'**Tabella 14**.

Tabella 14 Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel	
	Rebetol 15 mg/kg/jum + interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgha
Rispons globali ^a (n = 118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Numru (%) ta' pazjenti

a. Definit bħala HCV-RNA taħt il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ bażat fuq RT-PCR fl-aħħar tal-kura u fil-perijodu ta' follow-up.

Dejta dwar effikaċja fit-tul

Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b

Studju ta' osservazzjoni, ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin irreġistra 94 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika wara kura fi prova b'aktar minn ċentru wieħed. Minn dawn, tlieta u sittin kellhom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien li kull sena ssir valutazzjoni dwar kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR - *sustained virologic response*) u jiġi smat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għall-pazjenti li kellhom rispons sostnut 24 ġimgha wara kura ta' 24 jew 48 ġimgha ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin. Fl-aħħar tal-5 snin, 85% (80/94) tal-individwi kollha rreġistrati u 86% (54/63) ta' daww li kellhom rispons sostnut temmew l-istudju. L-ebda individwu pedjatriku b'SVR ma rkada matul il-5 snin ta' segwitu.

Rebetol f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b

Fi studju follow-up ta' hames snin, ta' osservazzjoni, 97 pazjent pedjatriku b'epatite C ħadu sehem wara kura fiż-żewġ provi multicentriċi li ssemmew qabel. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha li kienu ħadu sehem temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-ghan tal-istudju kien sabiex jiġi evalwat ir-rispons virologiku sostnut kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt ta' meta tinżamm in-negattività virali fuq ir-riżultati 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 wieħed baqgħu b'rispons virologiku sostnut waqt il-perjodu ta' sorveljanza fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut li nżamm fuq 5 snin hija ta' 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati 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 sal-aħħar żjara tagħhom.

SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' Rebetol wassal għal tnehhija għal żmien twil tal-vajrus li wasslet għall-fejqa tal-infezzjoni epatika u 'fejqa kliniku minn HCV kronika. Madankollu dan ma jeskludix każijiet b'disturbi oħra tal-fwied f'pazjenti b'ċirrozi (inkluz epatokarċinoma).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Fi studju b'doża waħda, crossover ta' ribavirin f'individwi adulti f'saħħithom, il-formulazzjonijiet tal-kapsuli u tas-soluzzjoni orali nstabu li huma bijoekwivalenti.

Assorbiment

Ribavirin huwa assorbit malajr wara doża waħda li tingħata mill-halq (il-medja T_{max} = 1.5 sigħat), segwit minn distribuzzjoni mgħaġġla u fażijiet ta' eliminazzjoni mtawwla (*half-lives* ta' assorbiment b'doži waħidhom, distribuzzjoni u eliminazzjoni huma 0.05, 3.73 u 79 sigħat, rispettivament). L-assorbiment huwa estensiv b'madwar 10 % tad-doża radjutikkettata mnehhija mal-ippurgar. Madankollu, il-bijodisponibilità assoluta hija madwar 45 %-65 %, li tidher li hi minhabba l-metaboliżmu tal-ewwel passagġ. Hemm relazzjoni lineari bejn id-doża u l-AUC_{0-∞} wara doži waħedhom ta' 200-1,200 mg ta' ribavirin. Il-volum tad-distribuzzjoni huwa ta' madwar 5,000 l. Ribavirin ma jintrabaxx mal-proteini tal-plażma.

Distribuzzjoni

It-trasport ta' ribavirin f'kompartimenti mhux tal-plażma kien studjat bl-aktar mod estensiv fiċ-ċelluli homor, u kien identifikat li jsehh primarjament permezz tat-trasportatur ekwilibrativ tan-nukleosajd tat-tip es. Dan it-tip ta' trasportatur huwa preżenti kważi fit-tipi kollha ta' ċelluli u jista' jkun il-kawża tal-volum għoli tad-distribuzzjoni ta' ribavirin. Il-proporzjon ta' demm shih:koncentrazzjonijiet ta' ribavirin fil-plażma huwa ta' madwar 60:1; ribavirin żejjed fid-demm shih jeżisti bħala nuklejtidi ta' ribavirin li jinsabu fl-eritroċiti.

Bijotrasformazzjoni

Ribavirin għandu żewġ passagġi ta' metaboliżmu: 1) passagġ reversibbli tal-fosforilazzjoni; 2) degradazzjoni li tinvolvi t-tnehhija ta' ribose (deribosylation) u amide hydrolysis li tipproduċi metabolit triazole carboxylic acid. Kemm ribavirin kif ukoll il-metaboliti tiegħu triazole carboxymide u triazole carboxylic acids jiġu eliminati ukoll mill-kliwi.

Ribavirin intwera li jipproduċi varjabilità farmakokinetika għolja bejn individwu u iehor u fl-istess individwu wara doži waħedhom mill-halq (b'varjabilità bejn l-individwi ta' madwar 30 % kemm għall-AUC kif ukoll għas- C_{max}), li għandha mnejn tkun minhabba metaboliżmu estensiv tal-ewwel passagġ u t-trasferiment go u 'l barra mill-kompartiment tad-demm.

Eliminazzjoni

Wara dożaġg multiplu, ribavirin jakkumula b'mod estensiv fil-plażma bi proporzjon ta' sitt darbiet għal kull doża ta' AUC_{12hr} . Wara dożaġg mill-halq b'600 mg BID, stat fiss intlaħaq f'madwar erba' ġimgħat, b'medja tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta' madwar 2,200 ng/mL. Wara l-waqfien tad-dożaġg, il-half-life kienet ta' madwar 298 siegħa, li probabbilment tirrifletti l-eliminazzjoni bil-mod mill-kompartamenti mhux tal-plażma.

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-koncentrazzjoni 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 waħda mill-halq ta' ribavirin żdiedet meta ngħatat flimkien ma' ikla b'hafna xaham (AUC_{0-12h} u C_{max} it-tnejn żdiedu b'70 %). Jista' jkun li ż-żieda fil-bijodisponibilità f'dan l-istudju kienet minhabba dewmien fil-ġarr ta' ribavirin jew bidla tal-pH. Ir-relevanza klinika tar-riżultati minn dan l-istudju ta' doża waħda mhix magħrufa. Fi studju piviali dwar l-effikaċja klinika, il-pazjenti kienu istruwiti biex jiehdu ribavirin mal-ikel biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima ta' ribavirin fil-plażma.

Funzjoni renali

Abbażi ta' dejta ippublikata, il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ribavirin kienet mibdula (żieda fl- AUC_{0-12h} u fis- C_{max}) f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi meta mqabbla mal-individwi bħala kontroll (ir-rata li biha titneħħa l-kreatinina > 90 mL/minuta). Il-medja tal- AUC_{0-12h} kienet tliet darbiet aktar f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina bejn 10 u 30 mL/min meta mqabbla mal-individwi bħala kontroll. F'individwi bi tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 50 mL/min, l- AUC_{0-12h} kienet darbtejn aktar meta mqabbla mal-individwi bħala kontroll. Jidher li dan kien minhabba t-tnaqqis fit-tneħħija apparenti f'dawn il-pazjenti. Id-dijaliżi tad-demmi ma tiddilx il-koncentrazzjonijiet ta' ribavirin.

Funzjoni epatika

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ribavirin f'każi hfief, moderati jew severi ta' pazjenti li għandhom il-fwied mhux qed jahdem normali (Klassifikazzjoni ta' Child-Pugh ta' A, B jew C) tixbah lil dawg tal-kontrolli normali.

Pazjenti anzjani (età ≥ 65 sena)

Ma sarux evalwazzjonijiet farmakokinetiċi speċifiċi f'pazjenti anzjani. Madankollu, fi studju farmakokinetiku dwar il-popolazzjoni, l-eżet ma kinetx fattur importanti fil-kinetika ta' ribavirin; il-funzjoni renali hija l-fattur determinanti.

Analizi tal-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 tat-tneħħija li żviluppa wera li l-piż tal-ġisem, is-sess, l-eżet, u l-kreatinina fis-serum kienu l-kovarjanti prinċipali. Għall-irġiel, it-tneħħija kienet madwar 20 % oghla milli fin-nisa. It-tneħħija żdiedet skont il-piż tal-ġisem u naqset f'etajiet 'l fuq minn 40 sena. L-effetti ta' dawn il-kovarjanti fuq it-tneħħija ta' ribavirin jidher li huma ta' importanza klinika limitata minhabba l-varjabbiltà sostanzjali residwa li ma ttehditx in konsiderazzjoni mill-mudell.

Popolazzjoni pedjatrika

Rebetol f'tahlita ma' peginterferon alfa-2b

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' doži multipli ta' Rebetol u peginterferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti b'epatite C kronika kienu evalwati waqt studju kliniku. F'pazjenti tfal u adolexxenti li kienu qed jirċievu dożaġġi ta' peginterferon alfa-2b aġġustati skont is-superfiċje tal-ġisem ta' $60 \mu\text{g}/\text{m}^2$ ġimgħa, l-istima tal-proporzjon log mibdul tal-esponiment waqt l-interval bejn id-dożaġġi huwa mbassar li jkun 58 % (90 % CI: 141-177 %) oghla minn dak osservat f'adulti li kienu qed

jirčievu 1.5 µg/kg/gimgha. Il-farmakokinetika ta' Rebetol (migjuba għan-normal skont id-doża) f'din il-prova kienet simili għal dawk irrappurtati fi studju ieħor b'Rebetol li sar qabel f'tahlita ma' interferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti u f'pazjenti adulti.

Rebetol f'tahlita ma' interferon alfa-2b

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' doži multipli għall-kapsuli Rebetol u interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika ta' età bejn 5 u 16-il sena qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 15**.

Il-farmakokinetika ta' Rebetol u interferon alfa-2b (doża normalizzata) hija simili fl-adulti u fit-tfal jew adolexxenti.

Tabella 15. Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' hafna doži għal interferon alfa-2b u kapsuli Rebetol meta jingħataw lill-pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Rebetol 15 mg/kg/jum maqsuma f'2 doži (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (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 Rebetol; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/mL) għal interferon alfa-2b

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

Ribavirin

Ribavirin huwa tossiku għall-embriju jew teratoġeniku, jew it-tnejn, f'doži hafna inqas mid-doži rrakkomandati fil-bniedem, fl-ispeċi kollha ta' annimali li dwarhom saru studji. Kienu nnotati suriet difettużi tal-kranju, tas-saqaf tal-halq, tal-ghajnejn, tax-xedaq, tar-riglejn jew tad-dirghajn, tal-iskelettru u tas-sistema gastro-intestinali. L-inċidenza u s-severità tal-effetti teratoġeniċi żdiedu maż-żieda fid-doża. Iż-zmien li damu hajjin il-feti u l-frieħ kien inqas.

Fi studju fuq il-firien dwar l-effett tossiku fil-frieħ, frieħ li ġew iddożati minn jum 7 sa jum 63 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, fit-tul mill-qorriegħa sal-warrani u fit-tul tal-ghadam. Fi tmien il-perijodu ta konvalexxenza, bidliet fit-tibja u fil-femori kienu żgħar hafna għalkemm statistikament sinifikanti b'mod ġenerali meta mqabbla ma' dawk maskili li ntuzaw bħala kontroll fid-doži kollha u f'dawk femminili li ngħataw l-ogħla żewġ doži meta mqabbla mal-kontrolli. Ma kienx hemm effetti istopatoloġiċi fuq l-ghadam. Ribavirin ma kellux effett f'dak li għandu x'jaqsam ma' żvilupp newrokomportattiv jew riproduttiv. Koncentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieħ tal-firien kienu anqas mill-koncentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu fil-bniedem bid-doża terapewtika.

L-eritrociti huma l-aktar li ntlaw mit-tossiċità għal ribavirin fi studji dwar l-annimali. L-anemija sseħħ ftit wara l-bidu tad-dożagġ, iżda hija reversibbli malajr wara l-waqfien tal-kura.

Fi studji ta' 3 u 6 xhur fuq il-ġrieden biex ikunu investigati l-effetti fuq it-testikuli u l-isperma kkaġunati minn ribavirin, anormalitajiet fl-isperma seħħew b'doži ta' 15 mg/kg u aktar. Dawn id-doži fl-annimali jipproduċu espożizzjonijiet sistematiċi hafna inqas minn dawk li ntlaw fil-bnedmin f'doži terapewtiċi. Wara l-waqfien tal-kura, l-irkupru tista' tgħid totali mit-tossiċità testikulari kkaġunata minn ribavirin seħħet fi żmien wieħed jew żewġ ċikli spermatogeniċi (ara sezzjoni 4.6).

Studji dwar il-ġenotossiċità wrew li ribavirin għandu xi effett ġenotossiku. Ribavirin kien attiv fit-test tat-trasformazzjoni tal-Balb/3T3 *in vitro*. Attività ġenotossika kienet osservata f'assagġ tal-limfoma tal-ġrieden, u b'doża ta' 20-200 mg/kg f'test tal-mikronukleju tal-ġurdien. Assagġ dominanti li jikkaġuna l-mewt fil-firien kien negattiv, li jindika li jekk isehhu mutazzjonijiet fil-firien, dawn ma jkunux trasmessi permezz tal-gamiti tar-raġel.

Studji konvenzjonali dwar il-karċinogeneċità f'annimali gerriema f'espożizzjonijiet baxxi meta mqabbla ma' espożizzjonijiet fil-bniedem skont kundizzjonijiet terawpewtiċi (fattur 0.1 fil-firien u 1 fil-ġrieden) ma wrewx tumoriġeneċità ta' ribavirin. Ma' dan, fi studju dwar il-karċinogeneċità ta' 26 ġimgha bl-użu tal-mudell *heterozygous* p53(+/-) tal-ġurdien, ribavirin ma kkawżax tumuri fid-doża massima ttolerata ta' 300 mg/kg (fattur tal-espożizzjoni fil-plażma ta' madwar 2.5 meta mqabbel mal-espożizzjoni umana). Dawn l-istudji jissuggerixxu li l-potenzjal karċinogeniku ta' ribavirin fil-bnedmin x'aktarx li ma jseħhx.

Ribavirin ma' interferon

Meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b, ribavirin ma kkawżax xi effetti li ma kinux innotati qabel b'xi waħda miż-żewġ sustanzi attivi waħidhom. Il-bidla prinċipali konnessa mal-kura kienet anemija reversibbli bejn hafifa u moderata, li s-severità tagħha kienet akbar minn dik prodotta minn xi waħda mis-sustanzi attivi waħidha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Microcrystalline cellulose
Lactose monohydrate
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate

Qoxra tal-kapsula

Gelatine
Titanium dioxide (E 171)

L-istampar tal-kapsula

Shellac
Propylene glycol (E 1520)
Ammonium hydroxide
Colouring agent (E 132)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Il-kapsuli Rebetol huma ppakkjati ġo folji li huma magħmula minn polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polyvinylidene chloride (PVdC).

Pakketti ta' 84, 112, 140 u 168 kapsula.

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

6.6 Prekawżjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/99/107/001	84 kapsula iebsa
EU/1/99/107/005	112-il kapsula iebsa
EU/1/99/107/002	140 kapsula iebsa
EU/1/99/107/003	168 kapsula iebsa

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 7 ta' Mejju 1999
Data tal-aħħar tigdidi: 23 ta' April 2009

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebetol 40 mg/mL soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull mL ta' Rebetol fih 40 mg ta' ribavirin.

Eċċipjent b'effett magħruf

Rebetol fih 0.5 mg ta' benzyl alcohol (E 1519) f'kull mL.

Rebetol fih 100.3 mg ta' propylene glycol (E 1520) f'kull mL.

Rebetol fih 1.4 mg ta' sodium f'kull mL.

Rebetol fih 1 mg ta' sodium benzoate (E 211) f'kull mL.

Rebetol fih 142 mg ta' sorbitol (E 420) f'kull mL.

Rebetol fih 300 mg ta' sucrose f'kull mL.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali

Soluzzjoni orali ċara, bla kulur għal pallida jew safra ċara.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Rebetol flimkien ma' prodotti mediċinali oħra huwa indikat għat-trattament ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) għall-pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti) mhux ittrattati qabel u mingħajr dekompenzazzjoni tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament għandu jinbada, u jiġi mmonitorjat, minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġar tal-epatite Ċ kronika.

Pożoloġija

Rebetol għandu jintuża f'terapija flimkien ma' mediċini oħra kif deskritt fis-sezzjoni 4.1.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC - *Summary of Product Characteristics*) korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal informazzjoni addizzjonali dwar kif għandu jiġi preskritt dak il-prodott partikolari u għal aktar rakkomandazzjonijiet dwar id-dozaġġ meta jingħata flimkien ma' Rebetol.

Soluzzjoni orali ta' Rebetol tiġi f'koncentrazzjoni ta' 40 mg/mL.

Soluzzjoni orali ta' Rebetol tingħata mill-halq f'żewġ dozi maqsumin (filgħodu u filgħaxija) mal-ikel.

Popolazzjoni pedjatrika

Dejta mhux disponibbli fi tfal ta' taħt it-3 snin.

L-għoti tad-dozi ta' Rebetol għall-pazjenti tfal u adolexxenti jiġi determinat skont il-piż tal-ġisem tal-pazjent. Per eżempju, l-għoti ta' dozi skont il-piż tal-ġisem meta użat b'rabta ma' interferon alfa-2b

jew peginterferon alfa-2b qed jintwera **Tabella 1**. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol minhabba li xi skedi ta' għoti ta' mediċini flimkien ma' jzommux mal-linji gwida ta' għoti ta' doži ta' Rebetol ipprovduti f'**Tabella 1**.

Fi studji kliniċi li saru f'din il-popolazzjoni, Rebetol intuża b'doži ta' 15 mg/kg/jum (**Tabella 1**).

Tabella 1 Soluzzjoni orali ta' Rebetol - Id-doża li għandha tingħata ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b lil tfal u adolexxenti	
Piż tal-Ġisem (kg)	Doża Mkejla (Filghodu/ Filghaxija)
10-12	2 mL / 2 mL
13-14	3 mL / 2 mL
15-17	3 mL / 3 mL
18-20	4 mL / 3 mL
21-22	4 mL / 4 mL
23-25	5 mL / 4 mL
26-28	5 mL / 5 mL
29-31	6 mL / 5 mL
32-33	6 mL / 6 mL
34-36	7 mL / 6 mL
37-39	7 mL / 7 mL
40-41	8 mL / 7 mL
42-44	8 mL / 8 mL
45-47	9 mL / 8 mL

Pazjenti li jiżnu > 47 kg u li jistgħu jibilgħu kapsuli jistgħu jieħdu d-doża ekwivalenti ta' -kapsuli ta' 200 mg ribavirin maqsumin f'żewġ doži (jekk jogħġbok ara l-SmPC tal-kapsuli Rebetol).

Bidla fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Tnaqqis fid-doża ta' Rebetol jiddependi mill-pożoloġija tal-bidu ta' Rebetol li tiddependi mill-prodott mediċinali li jintuża flimkien ma' Rebetol.

Jekk pazjent ikollu reazzjoni avversa serja possibbilment marbuta ma' Rebetol, id-doża ta' Rebetol għandha tinbidel jew titwaqqaf, jekk ikun xieraq, sakemm ir-reazzjoni avversa tbatti jew tnaqqas mill-qawwa tagħha.

Tabella 2 tipprovdni linji gwida għal bidliet u twaqqif tad-doża abbażi tal-konċentrazzjoni tal-emoglobina u l-konċentrazzjoni tal-bilirubina indiretta tal-pazjent.

Ma hemm l-ebda deġta għal pazjenti pedjatriċi b'mard kardijaku (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 2 Immaniġġjar ta' Reazzjonijiet Avversi		
Valuri tal-laboratorju	Naqqas id-doża ta' Rebetol* jekk:	Waqqaf Rebetol jekk:
Emoglobina f'pazjenti mingħajr l-Ebda Mard Kardijaku	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Bilirubina - Indiretta	-	> 5 mg/dL (għal > 4 ġimgħat) (tfal u adolexxenti ttrattati b'interferon alfa-2b), jew > 4 mg/dL (għal > 4 ġimgħat) (tfal u adolexxenti ttrattati b'peginterferon alfa-2b)

* F'pazjenti tfal u adolexxenti ttrattati b'Rebetol ma' peginterferon alfa-2b, l-1^{el} tnaqqis fid-doża ta' Rebetol huwa għal 12 mg/kg/jum, it-2ⁿⁱ tnaqqis tad-doża ta' Rebetol huwa għal 8 mg/kg/jum.

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

F'każ ta' reazzjoni avversa serja possibbilment marbuta ma' prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol, jekk joghgbok irreferi għall-SmPC korrispondenti ta' dawn il-prodotti mediċinali minhabba li xi skedi ta' għoti ta' mediċini flimkien ma' jzommux mal-linji gwida ta' bidla fid-doża u/jew twaqqif tad-doża ta' Rebetol kif deskritt f'**Tabella 2**.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti)

Rebetol jista' jintuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b (ara sezzjoni 4.4). L-għażla tal-formulazzjoni ta' Rebetol hija bbażata fuq il-karatteristiċi individwali tal-pazjent. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ribavirin użat flimkien ma' sustanzi antivirali li jaħdmu b' mod dirett ma' ġewx determinati s'issa f'dawn il-pazjenti. Dejta mhux disponibbli. Jekk joghgbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal aktar rakkomandazzjonijiet dwardożagħ meta jkun hemm għoti flimkien.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' Rebetol tinbidel f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi minhabba tnaqqis fit-tnehhija apparenti tal-kreatinina f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, huwa rrakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbeda Rebetol. Pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina ta' 30-50 mL/minuta) għandhom jingħataw doži jalternaw kuljum ta' 200 mg u 400 mg. Pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina ta' < 30 mL/minuta) u pazjenti b'Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD - End Stage Renal Disease) jew fuq l-omodijalisi għandhom jingħataw Rebetol 200 mg/jum. **Tabella 3** tipprovdi linji gwida għal bidla fid-doża għal pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi. Pazjenti li għandhom indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu mmonitorjati b'aktar attenzjoni għal dak li għandu x'jaqsam mal-iżvilupp tal-anemija. Mhemmx dejta disponibbli dwar bidla fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi.

Tabella 3 Bidla fid-Doża għal Indeboliment tal-Kliwi f'Pazjenti Adulti	
Tnehhija tal-Kreatinina	Doża ta' Rebetol (kuljum)
30 sa 50 mL/min	Doži jalternaw, darba 200 mg u darba 400 mg
Inqas minn 30 mL/min	200 mg kuljum
Emodijalisi (ESRD)	200 mg kuljum

Indeboliment tal-fwied

Ma tidher l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn Rebetol u l-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Għal użu f'pazjenti b'cirrozi dikompensata, ara l-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Rebetol għandu jingħata mill-ħalq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.3). F'nisa li jista' jkollhom it-tfal, Rebetol 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 li kien jeżisti minn qabel, li jinkludi mard kardijaku instabbli jew mhux ikkontrollat, fis-sitt xhur ta' qabel (ara sezzjoni 4.4).
- Emoglobinopatiji (eż., talassemija, anemija biċ-ċelluli forma ta' mingel).

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal kontraindikazzjonijiet speċifiċi għal dawn il-prodotti.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Rebetol għandu jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 5.1).

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' (peg)interferon alfa għal dettalji dwar ir-rakkomadazzjonijiet ta' monitoraġġ u mmaniġġjar ta' dak li għandu x'jaqsam mar-reazzjonijiet avversi elenkati taht qabel tinbeda t-terapija u prekawzzjonijiet oħra assoċjati ma' (peg)interferon alfa.

Hemm diversi reazzjonijiet avversi serji assoċjati ma' terapija b'Rebetol flimkien ma' (peg)interferon alfa. Dawn jinkludu:

- Effetti psikjatriċi u tas-sistema nervuża ċentrali severi (bħal depressjoni, formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettag suwiċidju, attentat ta' suwiċidju u komportament aggressiv, eċċ.)
- Inibizzjoni fl-iżvilupp fiżiku fit-tfal u l-adolesxenti li jista' jkun irriversibbli f'xi pazjenti
- Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH - *thyroid stimulating hormone*) fit-tfal u l-adolesxenti
- Disturbi severi fl-għajnejn
- Disturbi fis-sniien u perijodontali.

Popolazzjoni pedjatrika

Meta wiehed jiddeċiedi li ma jiddiferixxix it-trattament flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b sal-eta' adulta, huwa importanti li jitgħid li din it-terapija b'dawn il-mediċini flimkien ikkawżat inibizzjoni fit-tkabbir fiżiku li tista' tkun irriversibbli f'xi pazjenti. Id-deċiżjoni li titratta għandha ssir skont il-każ partikulari.

Emolisi

Tnaqqis fil-livelli tal-emoglobina għal < 10 g/dL kien osservat f'sa 14 % tal-pazjenti adulti u f'7 % ta' tfal u adolesxenti kkurati b'Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi kliniċi. Għalkemm Rebetol m'għandu l-ebda effetti kardjovaskulari diretti, anemija assoċjata ma' Rebetol tista' tirriżulta f'deterjorament tal-funzjoni kardijaka, jew it-taħrix tas-sintomi ta' mard koronarju, jew it-tnejn. Għalhekk, Rebetol għandu jkun mogħti b'attenzjoni lill-pazjenti li għa' għandhom mard kardijaku (ara sezzjoni 4.3). L-istat kardijaku għandu jkun eżaminat qabel tinbeda t-terapija u osservat klinikament waqt it-terapija; jekk isseħħ xi deterjorament, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kardjovaskulari

Pazjenti adulti li kellhom insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardijaku, u/jew irregolaritajiet fit-tahbit tal-qalb preżenti jew fil-passat, għandhom ikunu osservati mill-qrib. Hu rrakkomandat li daww il-pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel jittieħdulhom elettrokardjogrammi qabel u waqt il-kors tal-kura. Arritmiji kardijaċi (primarjament supraventrikulari) normalment jirrispondu għat-terapija konvenzjonali imma għandhom mnejn ikollhom bżonn li titwaqqaf t-terapija. M'hemmx dejta dwar tfal jew adolesxenti li xi darba kellhom mard kardijaku.

Riskju teratoġeniku

Qabel il-bidu ta' trattament b'Rebetol it-tabib għandu jinforma b'mod komprensiv kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa dwar ir-riskju teratoġeniku ta' Rebetol, il-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva u kontinwa, il-possibbiltà li l-metodi ta' kontraċezzjoni jistgħu jfallu u l-konsegwenzi possibbli ta' tqala jekk din isseħħ waqt jew wara trattament b'Rebetol (ara sezzjoni 4.6). Għal monitoraġġ tat-tqala tal-laboratorju, jekk joogħġbok irreferi għal Testijiet tal-laboratorju.

Sensittività eċċessiva akuta

Jekk tiżviluppa reazzjoni minhabba sensittività eċċessiva akuta (eż., urtikarja, angjoedima, jingħalqu l-bronki, anafilassi), Rebetol għandu jitwaqqaf minnufih u tinbada terapija medika xierqa. F'każijiet ta' raxx tal-ġilda momentarju m'hemmx għalfejn titwaqqaf il-kura.

Funzjoni tal-fwied

Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet sinifikanti fil-funzjoni tal-fwied waqt it-trattament għandu jkun osservat mill-qrib. Jekk joġġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal rakkomandazzjonijiet dwar twaqqif jew bidla fid-doża.

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' Rebetol tinbidel f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi minhabba tnaqqis fit-tneħħija (clearance) apparenti f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbada Rebetol. Minhabba żidiet sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' ribavirin fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliwi, huma rakkomandati aġġustamenti fid-doża ta' Rebetol f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 mL/minuta. Ma hija disponibbli l-ebda dejta dwar bidla fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Il-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul it-trattament u għandha tittiehed azzjoni korrettiva kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Possibbiltà li taggrava l-immunosoppressjoni

Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun kienu rrapportati li jseħhu fi żmien 3 sa 7 ġimgħat wara l-ghoti ta' peginterferon u Rebetol flimkien ma' azathioprine. Din il-majelotossicità kienet reversibbli fi żmien 4 sa 6 ġimgħat wara l-waqfien tat-terapija antivirali għall-HCV u ta' azathioprine mogħti flimkien u ma reġġetx seħħet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kull waħda mill-kura waħedha (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin

Tossicità mitokondrijali u aċidożi lattika:

Għandha tingħata attenzjoni lill-pazjenti pożittivi għall-HIV li huma koinfettati bl-HCV li qed jirċievu kura bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u l-kura assoċjata b'interferon alfa/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għall-HIV li jkunu qed jirċievu kors ta' NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni l-indikaturi ta' tossicità mitokondrijali u aċidożi lattika meta jingħata Rebetol. Għal aktar dettalji ara sezzjoni 4.5.

Dikumpensazzjoni epatika f'pazjenti infettati b'HCV/HIV fl-istess hin li jkollhom ċirrozi avanzata
Pazjenti infettati fl-istess hin li jkollhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu terapija antiretrovirali kombinata (cART - combined anti-retroviral therapy) jista' jkollhom riskju akbar ta' dikumpensazzjoni tal-fwied u mewt. Fatturi oħra fil-linja bażi f'pazjenti infettati fl-istess hin li jistgħu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' dikumpensazzjoni epatika jinkludu trattament b'didanosine u konċentrazzjonijiet għolja ta' bilirubin fis-serum.

Pazjenti infettati fl-istess hin li jkunu qed jirċievu kemm trattament antiretrovirali (ARV - antiretrovirali) kif ukoll kura kontra l-epatite għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, bi stima tal-punteġġ ta' Child-Pugh tagħhom waqt it-trattament. Jekk joġġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Rebetol għal rakkomandazzjonijiet dwar twaqqif jew bidla fid-doża. Pazjenti li javanzaw għal dikumpensazzjoni epatika għandu jkollhom it-trattament tagħhom kontra l-epatite mwaqqaf mill-ewwel u t-trattament tal-ARV evalwat mill-ġdid.

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

F'pazjenti li fl-istess hin ikunu infettati b'HCV/HIV li jkunu qed jirċievu trattament b'peginterferon alfa-2b/ribavirin u cART jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw anormalitajiet ematoloġiċi (bħal

newtropenija, tromboċitopenija u anemija) meta mqabbla ma' pazjenti infettati b'HCV biss. Għalkemm il-biċċa l-kbira tagħhom jistgħu jkunu mmanigġjati bi tnaqqis fid-doża, monitoraġġ mill-qrib ta' parametri ematoloġiċi għandu jsir f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u hawn taht "Testijiet tal-laboratorju" u sezzjoni 4.8). Pazjenti ttrattati b'Rebetol u zidovudine għandhom riskju akbar li jiżviluppaw anemija; għalhekk, l-użu ta' Rebetol flimkien ma' zidovudine mhux irrakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b'għadd baxx ta' ċelluli CD4

F'pazjenti li jkollhom HCV/HIV fl-istess hin, hemm disponibbli dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà (N=25) f'individwi b'għadd tas-CD4 anqas minn 200 ċellula/ μ L. Għalhekk hija meħtieġa l-kawtela meta jkunu qed jiġu kkurati pazjenti b'għadd tas-CD4 baxx.

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li għandhom jittiehdu fl-istess hin ma' terapija ta' HCV għal għarfien u mmanigġjar tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta' tossiċitajiet li jikkoinċidu parzjalment ma' dawk ta' Rebetol.

Testijiet tal-laboratorju

Qabel ma tinbeda t-terapija il-pazjenti kollha għandhom isirulhom testijiet ematoloġiċi standard, testijiet tal-kimika tad-demem (għadd komplut tad-demem [CBC - *complete blood count*] u differenzjali, l-għadd tal-plejtlits, elettroliti, kreatinina fis-serum, testijiet tal-funzjoni tal-fwied, aċidu uriku) u testijiet tat-tqala. Valuri aċċettabbli fil-linja bażi li jistgħu jitqiesu bħala linji gwida qabel tinbeda t-terapija b'Rebetol fit-tfal u l-adolesxenti:

- Emoglobina ≥ 11 g/dL (nisa); ≥ 12 g/dL (irġiel)

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

L-aċidu uriku għandu mnejn jiżdied b'Rebetol minhabba emolisi; għalhekk, il-potenzjal għall-iżvilupp ta' gotta għandu jkun osservat b'attenzjoni f'pazjenti predisposti.

Benzyl alcohol

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet anafilaktoġi.

Ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jikkawżaw aċidożi metabolika. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet speċjali meta Rebetol jiġi preskritt lil pazjenti li għandhom mard tal-fwied jew tal-kliewi.

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih sa 23.8 mg sodium f'kull doża ta' kuljum (ara sezzjoni 4.2, Tabella 1), ekwivalenti għal 1.19 % tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum minn adult.

Sorbitol

Sorbitol jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodotti mediċinali oħra għall-użu orali mogħtija fl-istess hin. Sorbitol huwa sors ta' fructose; pazjenti b'intolleranza ereditarja għal fructose (HFI - *hereditary fructose intolerance*) m'għandhomx jieħdu/jingħataw dan il-prodott mediċinali.

Sucrose

Pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza għall-fructose, malassorbiment tal-glucose-galactose jew nuqqas ta' sucrase-isomaltase, m'għandhomx jieħdu din il-mediċina. Sucrose jista' jagħmel hsara lis-snien.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ir-riżultati ta' studji *in vitro* li użaw preparazzjonijiet ta' mikrożomi tal-fwied kemm umani kif ukoll tal-firien ma' indikaw l-ebda metabolizmu ta' Rebetol medjat mill-enzima tas-cytochrome P450. Rebetol ma timpedixx l-enzimi tas-cytochrome P450. M'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossicità li Rebetol jinduċi l-enzimi tal-fwied. Għalhekk, hemm probabbilita' minima li jsejtnu interazzjonijiet abbażi tal-enzima P450.

Permezz ta' effett inibitorju fuq inosine monophosphate dehydrogenase, Rebetol jista' jfixx il-metabolizmu 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 Rebetol flimkien ma' azathioprine għandu jiġi evitat. F'każijiet individwali fejn il-benefiċċju tal-ghoti ta' Rebetol flimkien ma' azathioprine jiġi ġustifika r-riskju potenzjali, huwa rrakkomandat li ssir sorveljanza ematoloġika mill-viċin waqt l-użu flimkien ma' azathioprine biex jiġi identifikati sinjali ta' majelotossicità, u f'dan il-każ il-kura b'dawn il-mediċini għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Ma saru l-ebda studji dwar l-interazzjoni bejn Rebetol u prodotti mediċinali ohra, hliet għall-interferon alfa-2b u mediċini kontra l-aċidu fl-istonku.

L-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi ma kienu nnotati bejn Rebetol u interferon alfa-2b fi studju dwar il-farmakokinetika b'dożi multipli.

Antaċidi

Il-bijodisponibbiltà ta' Rebetol 600 mg kienet imnaqqsa meta nġhata flimkien ma' antaċidu li kien filh magnesium aluminium u simethicone; l-AUC₀₋₁₂ naqqas b'14 %. Jista' jkun li l-bijodisponibbiltà kienet imnaqqsa f'dan l-istudju minhabba l-ittardjar tal-ġar ta' Rebetol jew tal-bdil fil-pH. Din l-interazzjoni mhijiex ikkunsidrata li hi klinikament relevanti.

Analogi ta' nukleosid

L-użu ta' analogi ta' nukleosid waħedhom jew flimkien ma' nuklejosidi ohra, irriżulta f'aċidożi lattika. Farmakoloġikament, Rebetol iżid il-metaboliti fosforilati tan-nukleosid tal-purina *in vitro*. Din l-attività tista' twassal għar-riskju ta' aċidożi lattika kkaġunata minn analogi tan-nuklejosajd tal-purina (eż. didanosine jew abacavir). L-użu fl-istess hin ta' Rebetol u didanosine mhux irrakkomandat. Rapporti ta' tossicità mitokondrijali, l-aktar aċidożi lattika u pankreatite, f'it minnhom fatali, kienu rrappurtati (ara sezzjoni 4.4).

Kien irrappurtat li l-anemija hraxet minhabba Rebetol meta zidovudine ikun parti mill-kors li jintuża għall-kura tal-HIV għalkemm il-mekkaniżmu eżatt għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' Rebetol flimkien ma' zidovudine mhux irrakkomandat minhabba żieda fir-riskju ta' anemija (ara sezzjoni 4.4). Għandu jiġi kkonsidrat il-bidla ta' zidovudine bħala parti mill-kors ta' kura kontra r-retrovirus (ART) jekk dan kien diġa qed jingħata. Dan ikun importanti b'mod partikolari f'pazjenti li fil-passat kellhom anemija minhabba li hadu zidovudine.

Kwalunkwe possibbiltà ta' interazzjonijiet tista' tippersisti sa xaharejn (hames *half-lives* għal Rebetol) wara l-waqqien tat-terapija b'Rebetol minhabba l-*half-life* twil (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda evidenza li Rebetol jagħmel xi interazzjoni mal-impedituri li mhumex nuklejosidi tar-reverse transcriptase jew impedituri tal-protease.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu jhorgu tqal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pazjenti nisa

Rebetol m'għandux jintuza minn nisa li huma tqal (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3). Għandu jkun hemm attenzjoni kbira biex tiġi evitata tqala f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 5.3). Terapija b'Rebetol m'għandhiex tinbeda qabel ma jinkiseb rapport ta' test tat-tqala negattiv eżatt qabel tinbeda t-terapija. Nisa li jistgħu jhorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal disa' xhur wara li l-kura tkun intemmet; matul dan iż-żmien għandhom isiru testijiet tat-tqala ta' rutina kull xahar. Jekk issehh tqala waqt il-kura jew fi żmien disa' xhur wara li l-kura tkun twaqqfet, il-pazjenta għandha tkun infurmata dwar ir-riskju teratoġeniku sinifikanti ta' Rebetol għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti rġiel u s-sieħba nisa tagħhom

Għandu jkun hemm attenzjoni kbira biex tiġi evitata tqala fis-sieħba ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu Rebetol (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Rebetol jakkumula fiċ-ċelluli u jitneħħa mill-ġisem bil-mod hafna. Mhux magħruf jekk Rebetol li jinsab fl-isperma jeżerċita l-effetti teratoġeniċi jew ġenotossiċi potenzjali tiegħu fuq l-embriju/fetu uman. Għalkemm dejta minn madwar 300 tqala b'missirijiet li ġew esposti għal Rebetol li kienu segwiti b'mod prospettiv, ma wrietx żieda fir-riskju ta' malformazzjonijiet meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali, u lanqas xi tendenza speċifika ta' malformazzjoni, il-pazjenti rġiel jew is-sieħba nisa tagħhom li jistgħu jhorgu tqal għandhom jingħataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'Rebetol u għal sitt xhur wara l-kura. Testijiet ta' rutina tat-tqala għandhom isiru kull xahar waqt dan iż-żmien. Irġiel li s-sieħba tagħhom hija tqila għandhom jingħataw istruzzjonijiet biex jużaw kondom biex maqqsu l-passaġġ ta' Rebetol lis-sieħba.

Tqala

L-użu ta' Rebetol huwa kontraindikata waqt it-tqala. Fi studji qabel l-użu kliniku intwera li Rebetol huwa teratoġeniku u tossiku għall-ġeni (ara sezzjoni 4.4 u 5.3).

Treddigh

Mhuwix magħruf jekk Rebetol jiġi eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-possibbiltà ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li qegħdin jiġu mreddghin, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

Fertilità

Dejta ta' qabel l-użu kliniku

- Fertilità: Fi studji fuq annimali, Rebetol għamel effetti reversibbli fuq l-ispermatoġenesi (ara sezzjoni 5.3).
- Teratoġeniċità: Possibbiltà ta' effetti teratoġeniċi sinifikanti u/jew fatali għall-embriju intwerew għal Rebetol fl-ispeċi ta' annimali kollha li fuqhom saru studji xierqa, li sehhew b'dożi baxxi sa wieħed minn għoxrin tad-doża rrakkomandata fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3).
- Effetti tossiku fuq il-ġeni: Rebetol jikkawża effetti tossiku fuq il-ġeni. (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Rebetol m'għandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni; madankollu, prodotti mediċinali oħra użati flimkien miegħu għandu mnejn ikollhom effett. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw gheja kbira, hedla, jew konfużjoni waqt it-trattament għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jsuqu jew li jhaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-punt ta' sigurtà l-aktar prominenti ta' Rebetol huwa anemija emolitika li ssehh fl-ewwel ġimghat tat-terapija. L-anemija emolitika assoċjata ma' terapija b'Rebetol tista' twassal għal deterjorament fil-funzjoni kardijaka u/jew mard kardijaku li jkun hemm diġà jmur għall-aġġar. F'xi pazjenti kienu osservati wkoll zieda fl-aċidu uriku u fil-valuri ta' bilirubin indirett assoċjati mal-emolisi.

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'din is-sezzjoni nkisbu primarjament minn provi kliniċi u/jew bħala reazzjonijiet avversi għall-medicina minn rapporti spontanji meta Rebetol intuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b.

Jekk joġġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti ta' prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Rebetol għal effetti addizzjonali mhux mixtieqa rrapportati b'dawn il-prodotti.

Popolazzjoni pedjatrika

F'taħlita ma' peginterferon alfa-2b

Fi prova klinika b'107 pazjent tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 17-il sena) ikkurati b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b u Rebetol, bidliet fid-doża kienu mehtieġa f'25 % tal-pazjenti, l-aktar komuni minhabba anemija, newtopenija jew telf tal-piż. B'mod ġenerali, il-profil tar-reazzjonijiet avversi fit-tfal u l-adolexxenti 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 Rebetol, deheret inibizzjoni tat-tkabbir li f'xi pazjenti wasslet għal tnaqqis fit-tul (ara sezzjoni 4.4). Telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni ħafna waqt il-kura (fi tmiem 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 giet imfixkla (< tiolet perċentwali f'70 % tal-pazjenti).

Fi tmiem 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-tiolet perċentwali). Erbgħa u disghin minn 107 itfal kienu rreġistrati fil-prova ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin. L-effetti fuq it-tkabbir kienu inqas f'dawk it-tfal ikkurati għal 24 ġimgha milli f'dawk ikkurati għal 48 ġimgha. Minn qabel il-kura sat-tmiem tal-perjodu ta' segwitu fit-tul fost tfal ikkurati għal 24 jew 48 ġimgha, il-perċentwali tat-tul għall-età naqsu b'1.3 u 9.0 perċentwali, rispettivament. Erbgħa u għoxrin fil-mija tat-tfal (11/46) ikkurati għal 24 ġimgha u 40% tat-tfal (19/48) ikkurati għal 48 ġimgha kellhom tnaqqis ta' > 15-il perċentwali fit-tul għall-età minn qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin meta mqabbel mal-perċentwali fil-linja bażi ta' qabel il-kura. Hdx fil-mija tat-tfal (5/46) ikkurati għal 24 ġimgha u 13% tat-tfal (6/48) ikkurati għal 48 ġimgha kien osservat li kellhom tnaqqis ta' > 30 perċentwali tat-tul għall-età mil-linja bażi ta' qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin. Għall-piż, minn qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin, il-perċentwali tal-piż għall-età naqsu b'1.3 u 5.5 perċentwali fost tfal ikkurati għal 24 ġimgha jew 48 ġimgha, rispettivament. Għall-BMI, minn qabel il-kura sal-aħħar tas-segwitu fit-tul ta' 5 snin, il-perċentwali tal-BMI għall-età naqsu b'1.8 u 7.5 perċentwali fost tfal ikkurati għal 24 ġimgha jew 48 ġimgha, rispettivament. Tnaqqis fil-perċentwali tat-tul medju fl-ewwel sena minn segwitu fit-tul kien l-aktar prominenti fi tfal qabel l-età tal-pubertà. It-tnaqqis fil-punteggi Z tat-tul, piż u BMI osservat waqt il-fażi ta' kura mqabbel ma' popolazzjoni normattiva ma rkuprax għal kollox fit-tmiem tal-perjodu ta' segwitu fit-tul għal tfal ikkurati b'48 ġimgha ta' terapija (ara sezzjoni 4.4).

Fil-fażi ta' kura ta' dan l-istudju, l-aktar reazzjonijiet avversi prevalenti fl-individwi kollha kienu: temperatura għolja (80 %), uġiġħ ta' ras (62 %), newtopenija (33 %), għeja (30 %), anoressija (29 %) u ħmura fis-sit tal-injezzjoni (29 %). Individwu wieħed biss kellu jwaqqaf il-kura minhabba reazzjoni avversa (tromboċitopenija). Il-parti l-kbira tar-reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudju kienu ħfief jew moderati fil-qawwa tagħhom. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrapportati f'7 % (8/107) tal-individwi kollha u kienu jinkludu uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni (1 %), uġiġħ fl-estremajiet (1 %),

uġiġh ta' ras (1 %), newtrogenija (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 ipotajrojdizmu (3 %) u 5 individwi ngħataw kura b'levothyroxine għal ipotajrojdizmu/TSH għoli.

Flimkien ma' interferon alfa-2b

Fi provi kliniċi b' 118-il tifel u tifla u adolexxenti ta' 3 sa 16-il sena kkurati b' terapija kombinata b' interferon alfa-2b u Rebetol, 6 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B' mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lil dak tal-adulti, għalkemm hemm tħassib speċifiku għat-tfal dwar l-inibizzjoni tat-tkabbir peress li tnaqqis fil-perċentwali tat-tul (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 9 fil-mija) u fil-perċentwali tal-piż (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 13 fil-mija) kienu osservati waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-kura, it-tfal kellhom medja perċentwali tal-erbġha u erbġhin perċentwali, li kienet taħt il-medja tal-popolazzjoni normattiva u anqas mit-tul tagħhom mal-linja bażi (erbġha u tmiem 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). It-tul adult finali kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru nuqqas ta' > 15-il perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kkombinata li damet sa' 48 ġimgħa b' interferon alfa-2b u Rebetol, inibizzjoni tat-tkabbir dehret li wasslet għal tnaqqis fit-tul adult finali f' xi pazjenti. 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).

Minbarra hekk, każijiet ta' fissazzjoni ta' suwiċidju jew attantati ta' suwiċidju kienu rappurtati b' mod aktar frekwenti meta mqabbla mal-pazjenti adulti (2.4 % vs 1 %) waqt il-kura u fis-6 xhur ta' wara l-kura. Bħal ma għalhom il-pazjenti adulti, it-tfal u l-adolexxenti kellhom ukoll reazzjonijiet psikjatriċi avversi oħra (eż dipressjoni, burdati emozzjonali u tħeddil) (ara sezzjoni 4.4). Kien hemm ukoll reazzjonijiet mnejn ingħatat l-injezzjoni, temperatura għolja, anoressja, rimettar u burdati emozzjonali b' mod aktar frekwenti fit-tfal u fl-adolexxenti meta mqabbla mal-pazjenti adulti. 30 % tal-pazjenti kellhom bżonn tiddil fid-doża, l-aktar minhabba anemija u newtrogenija.

Lista ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni pedjatrika miġbura f' tabella

Reazzjonijiet avversi elenkati f' **Tabella 4** huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti b' Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b. Fost il-klassijiet tas-sistemi ta' organi, reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt it-titli ta' frekwenza permezz tal-kategoriji li ġejjin: komuni ħafna ($\geq 1/10$); 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 mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jtnizzlu l-ewwel.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrappurtati b' mod komuni ħafna, komuni jew mhux komuni waqt provi kliniċi fi tfal u adolexxenti b' Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni tal-fungu, infezzjoni bil-batterji, infezzjoni pulmonari, nażofaringite, faringite kkawżata minn streptokokki, otitis media, sinožite, snien jithaffru, influwenza, herpes fil-ħalq, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, vaġinite, gastroenterite
Mhux komuni:	Pnewmonja, askarijażi, enterobijasi, herpes zoster, ċellulite
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inkluzi ċesti u polipi)	
Komuni:	Neoplasmi mhux speċifikati
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, newtrogenija
Komuni:	Tromboċitopenija, limfadenopatija

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni ħafna, komuni jew mhux komuni waqt provi kliniċi fi tfal u adolexxenti b'Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni ħafna:	Ipotajroidiżmu
Komuni:	Ipertajroidiżmu, viriliżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna:	Anoressija, żieda fl-aptit, tnaqqis fl-aptit
Komuni:	Ipertrigliceridemija, iperuricemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, insomnija, burdati emozzjonali
Komuni:	Ħsibijiet dwar suwiċidju, aggressjoni, konfużjoni, effetti ta' tixkil, disturbi fl-imġiba, aġitazzjoni, sonnambuliżmu, ansjetà, burdata mibdula, aġitazzjoni, nervi, disturbi tal-irqad, ħolm anormali, apatija
Mhux komuni:	Imġiba mhux normali, burdata ta' dipressjoni, disturbi emozzjonali, biża', ħmar il-lejl
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras, sturdament
Komuni:	Iperkinesja, tregħid, disfonja, paraesteżija, ipoesteżija, iperesteżija, tiddgħajef il-konċentrazzjoni, ngħas, disturbi fl-attenzjoni, roqad ħazin
Mhux komuni:	Newralġija, letargija, attività psikomotriċi eċċessiva
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Konġunktivite, ugħigh fl-għajnejn, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugh
Mhux komuni:	Emorragija mill-konġunktiva, 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, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Qtugħ ta' nifs, nifs imgħaġġel, epistassi, soġħla, kongestjoni nasali, irritazzjoni nasali, rajnorreja, għatis, ugħigh fil-faringi u fil-laringi
Mhux komuni:	Tharħir, skumdità fl-immieher
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna:	Ugħigh addominali, ugħigh addominali 'l fuq, rimettar, dijarea, dardir
Komuni:	Ulċera fil-ħalq, stomatite b'ulċera, stomatite, stomatite b'afti, dispepsja, keljozi, glossite, ittella' mill-istonku, disturbi fir-rektum, disturbi gastro-intestinali, stitikezza, ippurgar mahlul, ugħigh tas-sniien, disturbi fis-sniien, skumdità fl-istonku, ugħigh fil-ħalq
Mhux komuni:	Ġingivite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Funzjoni tal-fwied anormali
Mhux komuni:	Epatomegalija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna:	Alopeċja, raxx
Komuni:	Ħakk, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, iperidrozi, akne, disturbi tal-ġilda, disturbi

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod komuni hafna, komuni jew mhux komuni waqt provi klinici fi tfal u adolexxenti b'Rebetol ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
	fid-dwiefer, il-gilda titlef il-kulur, gilda xotta, erytema, tbengil
Mhux komuni:	Disturbi fil-pigmentazzjoni, dermatite atopika, esfoljazzjoni tal-gilda
Disturbi muskolu-skelettri u tat-tessuti konnettivi	
Komuni hafna:	Artralgiya, mijalgja, ugigh muskolu-skelettriku
Komuni:	Ugigh fl-estremità, ugigh fid-dahar, gbid tal-muskoli
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Enuresi, disturbi biex tghaddi l-awrina, inkontinenza tal-awrina, proteina fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	<u>Mara</u> : amenorreja, menorragja, disturbi mestrwali, disturb vaginali. <u>Ragel</u> : ugigh fit-testikoli
Mhux komuni:	<u>Mara</u> : dismenorreja
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna:	Gheja, tertir ta' bard, temperatura gholja, mard jixbah l-influenza, astenja, thossok ma tiflahx, irritabilita
Komuni:	Ugigh tas-sider, edima, ugigh, thoss il-bard
Mhux komuni:	Skumdità fis-sider, ugigh fil-wicç
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piz għall-età)
Komuni:	Zieda tal-ormon li jstimula t-tirojde fid-demm, zieda ta' thyroglobulin
Mhux komuni:	Antikorp kontra t-tirojde pozittiv
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Lacerazzjoni tal-gilda
Mhux komuni:	Kontużjoni

Hafna mil-bidliet fir-risultati tal-laboratorju fil-prova klinika b'Rebetol/peginterferon alfa-2b kienu hfief jew moderati. Tnaqqis tal-emoglobina, ċelluli bojod tad-demm, plejtlits, newtrofili u zieda fil-bilirubin jistghu jehtiegu tnaqqis tad-doża jew twaqqif għal kollox tat-terapija (ara sezzjoni 4.2). Fil-waqt li bidliet fil-valuri tal-laboratorju deheru f'xi pazjenti kkurati b'Rebetol meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b fil-prova klinika, il-valuri reġghu lura għal-livelli tal-linja bażi fi ftit ġimgħat wara li ntemmet it-terapija.

Adulti

Reazzjonijiet avversi rrapportati bi frekwenza ta' > 10 % f'pazjenti adulti kkurati b'kapsuli ta' Rebetol flimkien ma' interferon alfa-2b jew interferon alfa-2b pegilat għal sena kienu rrapportati wkoll fit-tfal u fl-adolexxenti. Il-profil tal-effetti sekondarji kien simili anki f'dawk l-effetti li sehhew b'rati aktar baxxi.

L-użu ta' ribavirin flimkien ma' sustanzi antivirali diretti (DAA, direct antiviral agents)

Abbażi tal-valutazzjoni tad-data ta' sigurtà miksuba minn studji klinici f'adulti b'DAA flimkien ma' ribavirin, l-aktar reazzjonijiet avversi frekwenti identifikati bħala assoċjati ma' ribavirin kienu anemija, nawsja, rimettar, astenja, gheja, insomnja, sogħla, qtugħ ta' nifs, ħakk u raxx. Minbarra l-anemija, il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi ma kinux serji u għaddew mingħajr ma twaqqaf it-trattament.

Lista ta' reazzjonijiet avversi fl-adulti miġbura f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 5** huma bbażati fuq esperjenza minn provi klinici f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura qabel kkurati għal sena u użu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Ċertu numru ta'

reazzjonijiet avversi, ġeneralment marbuta ma' terapija b'interferon iżda li kienu rrapportati fil-kuntest tat-terapija għall-epatite Ċ (flimkien ma' Rebetol) huma ukoll murija f'**Tabella 5**. Minbarra hekk, irreferi għall-SmPCs ta' peginterferon alfa-2b u interferon alfa-2b għar-reazzjonijiet avversi li jistgħu jiġu attribwiti għal monoterapija b'interferoni. Fost il-klassijiet tas-sistema tal-organi, l-effetti avversi huma mnizzla skont il-frekwenza permezz tal-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 magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont kemm huma serji, l-ewwel l-aktar serji.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew wara l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b	
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjonijiet virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni bil-batterji (inkluż sepsi), infezzjoni bil-fungu, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tan-nifs, bronkite, herpes simplex, sinožite, otitis media, flissjoni, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina
Mhux komuni:	Infezzjoni fin-naha t'isfel tal-passaġġ respiratorju
Rari:	Pnewmonja*
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmi mhux speċifikati
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni hafna:	Anemija, newtropenja
Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Rari hafna:	Anemija aplastika*
Mhux magħruf:	Aplażja pura taċ-ċelluli ħomor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombotika
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Sensittività eċċessiva għal mediċina
Rari:	Sarkojdożi*, artrite reumatika (toħroġ mill-ġdid jew taggrava)
Mhux magħruf:	Sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, lupus erythematosus sistemiku, vaskulite, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluż urtikarja, anġjo-edima, bronkokostrizzjoni, anafilassi
Disturbi fis-sistema tal-endokrini	
Komuni:	Ipotajrojdiżmu, ipertajrojdiżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	
Komuni hafna:	Anoressija
Komuni:	Iperglicemija, iperuricemija, ipokalċemija, deidrazzjoni, žieda fl-aptit
Mhux komuni:	Dijabete mellitus, ipertrigliceridimja*
Disturbi psikjatriċi	
Komuni hafna:	Dipressjoni, ansjetà, burdati emozzjonali, insomnja
Komuni:	Ħsibijiet ta' suwiċidju, psikożi, imġiba aggressiva, konfużjoni, aġitazzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, imġiba anormali, nervosità, disturbi fl-irqad, tnaqqis fil-libido, apatija, ħolm anormali, biki
Mhux komuni:	Attentati ta' suwiċidju, attakk ta' paniku, allucinazzjoni
Rari:	Disturbi bipolari*
Rari hafna:	Suwiċidju*
Mhux magħruf:	Ħsibijiet dwar omiċidju*, manija*, bidla fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Ugħij ta' ras, sturdament, ħalq xott, konċentrazzjoni tiddgħajef

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapurtati waqt provi kliniċi jew wara l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b.	
Komuni:	Amnesija, tixkil fil-memorja, sinkope, emigranja, ataksja, paraesteżija, disfonija, telf tat-togħma, ipoesteżija, iperesteżija, ipertonja, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, tregħid, diżġewżja
Mhux komuni:	Newropatija, newropatija periferali
Rari:	Aċċessjoni (konvulżjoni)*
Rari ħafna:	Emorraġija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polinewropatija*
Mhux magħruf:	Paraliżi tal-wiċċ, mononwropatiji
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Disturbi fil-vista, vista mċajpra, konguntivite, irritazzjoni fl-ġhajn, uġiġh fl-ġhajnejn, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugħ, ġhajn tmħass xotta
Rari:	Emorraġiji mir-retina*, retinopatiji (inkluż edima makulari)*, sadd tal-arterja tar-retina*, sadd tal-vina tar-retina*, nevrġie ottika*, papillo-edima*, telf tal-akutezza tal-vista jew tal-medda viżiva*, tnixxijiet mir-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo, indeboliment/telf ta' smiġh, żanżin fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjonijiet, takikardija
Mhux komuni:	Infart miokardijaku
Rari:	Kardjomijopatija, aritmija*
Rari ħafna:	Iskemija kardijaka*
Mhux magħruf:	Effużjoni fil-perikardju*, perikardjite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, fwawar
Rari:	Vaskulite
Rari ħafna:	Iskemija periferika*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u mediastinali	
Komuni ħafna:	Qtuġh ta' nifs, sogħla
Komuni:	Epistassi, disturb respiratorju, kongestjoni fil-passaġġ tan-nifs, kongestjoni nażali, rinorrea, zieda fit-tnixxija mill-parti ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, uġiġh fil-faringi u fil-laringi, sogħla fil-vojt
Rari ħafna:	Infiltrati pulmonari*, pnemonite*, pnemonite fl-interstizzju*
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna:	Dijarea, rimettar, dardir, uġiġh ta' żaqq
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, ulċera fil-ħalq, kolite, uġiġh ta' żaqq fil-kwadrant ta' fuq fin-naħa tal-lemin, dispepsja, ittella' mill-istonku*, glossite, kejlite, nefħa addominali, fsada fil-ħanek, ġiġivite, purgar maħlul, disturbi fis-sniien, stitikezza, gass fl-istonku
Mhux komuni:	Pankreatite, uġiġh fil-ħalq
Rari:	Kolite iskemika
Rari ħafna:	Kolite ulċerattiva*
Mhux magħruf:	Disturbi paradentali, disturbi fis-sniien, pigmentazzjoni fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Fwied kbir, suffejra, iperbilirubinimja*
Rari ħafna:	Epatotossiċità (inkluż imwġet)*

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi kliniċi jew wara l-użu ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' Rebetol ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b.	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna:	Alopeċja, ħakk, ġilda xotta, raxx
Komuni:	Psorajizi, psorajizi taggrava, ekżema, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, raxx ħamrani, issir għarqan bil-lejl, iperidrozi, dermatite, akne, furunkolite, eritema, urtikarja, disturbi tal-ġilda, tbenġil, zieda fl-għaraq, għamla tax-xagħar anormali, disturbi fid-dwiefer*
Rari:	Sarkojdozi tal-ġilda
Rari ħafna:	Sindrome ta' Stevens Johnson*, nekrolisi tossika tal-epidermide*, eritema multiforme*
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġħ muskolu-skelettriku
Komuni:	Artrite, uġiġħ fid-dahar, spażmi fil-muskoli, uġiġħ fl-estremità
Mhux komuni:	Uġiġħ fl-għadam, dgħufija fil-muskoli
Rari:	Rabdomajolizi*, myożite*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinaria	
Komuni:	Awrina frekwenti, awrina tiżdied, anormalità fl-awrina
Rari:	Indeboliment tal-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi*
Rari ħafna:	Sindrome nefrotika*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	<u>Mara:</u> amenorrea, mestrwazzjoni esagerata, disturbi mestrwali, dismenorrea, uġiġħ fis-sider, disturbi fl-ovarji, disturb vaginali. <u>Raġel:</u> impotenza, prostatite, funzjoni ħażina tal-erezzjoni. Disfunzjoni sesswali (mhux speċifikata)*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' minn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja, tertir ta' bard, temperatura għolja, mard jixbah l-influenza, astenija, irritabilità
Komuni:	Uġiġħ tas-sider, skumdità fis-sider, edima periferali, thossok ma tiflaħx, thossok anormali, għatx
Mhux komuni:	Edima fil-wieċ
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis tal-piż
Komuni:	Ħsejjes fil-qalb

*Minhabba li Rebetol dejjem gie ordnat ma' prodott alfa interferon, u r-reazzjonijiet avversi tal-medicina elenkati li kienu inkluzi kienu jirriflettu esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq li ma tippermettix li tiġi kwantifikata b' mod preċiż il-frekwenza, il-frekwenza rrapportata hawn fuq inkisbet minn provi kliniċi fejn intuża Rebetol f' tahlita ma' interferon alfa-2b (pegilat jew mhux pegilat).

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Zieda fil-uric acid u valuri indiretti ta' bilirubin assoċjati ma' emolisi kienet osservata f' xi pazjenti kurati b' Rebetol użat flimkien ma' interferon alfa-2b fi provi kliniċi, iżda l-valuri marru lura għal dawk tal-livelli fil-linja bażi wara erba' ġimgħat minn meta ntemmet it-terapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi b'Rebetol użat flimkien ma' interferon alfa-2b, id-doża eċċessiva massima rappurtata kienet doża totali ta' 10 g ta' Rebetol (50 kapsula ta' 200 mg) u 39 MIU ta' interferon alfa-2b (13-il injezzjoni taħt il-gilda ta' 3 MIU kull waħda) meħuda f'gurnata waħda minn pazjent f'tentattiv ta' suwiċidju. Il-pazjent kien osservat għal jumejn fil-kamra tal-emerġenza, u matul dak iż-żmien ma kienet osservata l-ebda reazzjoni avversa mid-doża eċċessiva.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: antivirali għall-użu sistemiku, antivirali għat-trattament tal-infezzjonijiet tal-HCV, Kodiċi ATC: J05AP01.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ribavirin (Rebetol) huwa analogu sintetiku tan-nukleosajd li wera attività *in vitro* kontra xi RNA jew DNA vajrusis. Il-mekkaniżmu li bih Rebetol flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jeżerċita l-effetti tiegħu kontra HCV mhuwiex magħruf. Formulazzjonijiet orali tal-monoterapija ta' Rebetol kienu investigati bħala terapija għall-epatite Ċ kronika f'diversi provi kliniċi. Ir-riżultati ta' dawn l-investigazzjonijiet urew li l-monoterapija ta' Rebetol ma kellha l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni tal-vajrus tal-epatite (HCV-RNA) jew fit-titjib tal-istoloġija epatika wara sitt sa tnax-il xahar ta' terapija u 6 xhur ta' follow-up.

Effikaċja klinika u sigurtà

Fl-SmPC kurrenti hemm fid-dettall biss id-deskrizzjoni dwar l-użu ta' Rebetol mill-iżvilupp originali ma' (peg)interferon alfa-2b.

Popolazzjoni pedjatrika

Rebetol flimkien ma' peginterferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 snin sa 17-il sena b'epatite Ċ kronika kkompensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu mdahhla fi prova multicentrika u kkurati b'Rebetol 15 mg/kg kuljum ma' interferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² fil-gimgha għal 24 jew 48 gimgha, skont il-ġenotip tal-HCV u l-viral load fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 gimgha wara l-kura. Total ta' 107 pazjent ingħataw kura li minnhom 52 % kienu nisa, 89 % Kawkażi, 67 % b'HCV Ġenotip 1 u 63 % < 12-il sena. Il-popolazzjoni li giet studjata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ hafifa għal moderata. Minhabba nuqqas ta' dejta fi tfal bi progressjoni severa tal-marda, u l-potenzjal ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' Rebetol u interferon alfa-2b pegilat għandu jitqies b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 6**.

Tabella 6 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut ($n^{a,b}$ (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha n = 107		
	24 ġimgha	48 ġimgha
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Ġenotip 1	-	38/72 (53 %)
Ġenotip 2	14/15 (93 %)	-
Ġenotip 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Ġenotip 4	-	4/5 (80 %)

a: Rispons għall-kura kien definit bħala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgha wara l-kura, bil-limitu l-baxx li jista' jitkejjel = 125 IU/mL.

b: n = numru ta' daww li kellihom rispons/numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u tul ta' kura li gie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 viral load baxx (< 600,000 IU/mL) kellihom jieħdu 24 ġimgha ta' kura fil-waqt li daww b'ġenotip 3 u viral load għoli ($\geq$ 600,000 IU/mL) kellihom jieħdu 48 ġimgha ta' kura.

Rebetol flimkien ma' interferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 snin sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kkompensata u HCV-RNA li setgħet titkejjel (imkejjel minn laboratorju ċentrali bl-użu ta' assaġġ ta' RT-PCR li jintuża għar-riċerka) kienu reklutati f'żewġ provi multiċentriċi u rċevew Rebetol 15 mg/kg kull jum ma' interferon alfa-2b 3 MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgha għal sena 1 segwit minn 6 xhur ta' follow-up wara l-kura. Kienu reklutati total ta' 118-il pazjent: 57 raġel, 80 % Kawkażi, u 78 % ġenotip 1, 64 % $\leq$ 12-il sena. Il-popolazzjoni reklutata kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite Ċ ħafifa sa moderata. F'żewġ provi multiċentriċi r-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti kienu simili għal daww tal-adulti (ara **Tabella 7**). Minhabba nuqqas ta' tagħrif f'dawn iż-żewġ provi multiċentriċi fi tfal b'avvanz sever tal-marda, u l-possibilità ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċju/riskju f'din il-popolazzjoni tat-taħlita ta' ribavirin u interferon alfa-2b għandu jiġi kkonsidrat b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Riżultati ta' dawn l-istudji huma miġbura fil-qosor f'**Tabella 7**.

Tabella 7. Rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kienux kurati qabel	
	Rebetol 15 mg/kg/jum + interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgha
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 bħala HCV-RNA taħt il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ bażat fuq RT-PCR fl-aħħar tal-kura u fil-perijodu ta' follow-up.

Dejta dwar l-effikaċja fit-tul

Rebetol f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b

Studju ta' osservazzjoni, ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin irreġistra 94 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika wara kura fi prova b'aktar minn ċentru wieħed. Minn dawn, tlieta u sittin kellihom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien li kull sena ssir valutazzjoni dwar kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR - *sustained virologic response*) u jiġi stmat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għall-pazjenti li kellihom rispons sostnut 24 ġimgha wara kura ta' 24 jew 48 ġimgha ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin. Fl-aħħar tal-5 snin, 85% (80/94) tal-individwi kollha rreġistrati u 86% (54/63) ta' daww li kellihom rispons sostnut temmew l-istudju. L-ebda individwu pedjatriku b'SVR ma rkada matul il-5 snin ta' segwitu.

Rebetol f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b

Fi studju follow-up ta' hames snin, ta' osservazzjoni, 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ ħadu sehem wara kura fiż-żewġ provi multiċentriċi li ssemmew qabel. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi

kollha li kienu hađu sehem temmew dan l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kellhom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien sabiex jiġi evalwat ir-rispons viroloġiku sostnut kull sena u sabiex ikun evalwat l-impatt ta' meta tinżamm in-negattività virali fuq ir-riżultati 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 hlief għal wieħed baqgħu b'rispons viroloġiku sostnut waqt il-perijodu ta' sorveljanza fit-tul wara li temmew il-kura b'interferon alfa-2b ma' ribavirin. L-istima Kaplan-Meier għar-rispons sostnut li nżamm fuq 5 snin hija ta' 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati 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-aħħar żjara tagħhom.

SVR wara kura ta' HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' Rebetol wassal għal tnehhija għal żmien twil tal-vajrus li wasslet għall-fejqan tal-infezzjoni epatika u 'fejqan' kliniku minn HCV kronika. Madankollu dan ma jeskludix każijiet b'disturbi oħra tal-fwied f'pazjenti b'ċirrozi (inkluż epatokarċinoma).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Fi studju b'doża waħda, *crossover* ta' ribavirin f'individwi adulti f'saħħithom, il-formulazzjonijiet tal-kapsuli u tas-soluzzjoni orali nstabu li huma bijoekwivalenti.

Assorbiment

Ribavirin huwa assorbit malajr wara li tingħata mill-halq doża waħda (il-medja T_{max} = 1.5 sigħat), segwit minn distribuzzjoni mgħaġġla u fażijiet ta' eliminazzjoni mtawwla (*half-lives* ta' assorbiment b'doži waħidhom, distribuzzjoni u eliminazzjoni huma 0.05, 3.73 u 79 sigħat, rispettivament). L-assorbiment huwa estensiv b'madwar 10 % tad-doża radjutikkettata minnha mal-ippurgar. Madankollu, il-bijodisponibilità assoluta hija madwar 45 %-65 %, li tidher li hi minhabba l-metaboliżmu tal-ewwel passagġ. Hemm relazzjoni lineari bejn id-doża u l-AUC_{0-t} wara doži waħedhom ta' 200-1,200 mg ta' ribavirin. Il-volum tad-distribuzzjoni huwa ta' madwar 5,000 l. Ribavirin ma jintrabatx mal-proteini tal-plażma.

Distribuzzjoni

It-trasport ta' ribavirin f'kompartamenti mhux tal-plażma kien studjat bl-aktar mod estensiv fiċ-ċelluli ħomor, u kien identifikat li jseħh primarjament permezz tat-trasportatur ekwilibrat tan-nukleosajd tat-tip es. Dan it-tip ta' trasportatur huwa preżenti kważi fit-tipi kollha ta' ċelluli u jista' jkun il-kawża tal-volum għoli tad-distribuzzjoni ta' ribavirin. Il-proporzjon ta' demm shih:koncentrazzjonijiet ta' ribavirin fil-plażma huwa ta' madwar 60:1; ribavirin żejjed fid-demm shih jeżisti bħala nuklejoṭidi ta' ribavirin li jinsabu fl-eritroċiti.

Bijotrasformazzjoni

Ribavirin għandu żewġ passagġi ta' metaboliżmu: 1) passagġ reversibbli tal-fosforilazzjoni; 2) degradazzjoni li tinvolvi t-tnehhija ta' ribose (deribosylation) u amide hydrolysis li tipproduċi metabolit triazole carboxylic acid. Kemm ribavirin kif ukoll il-metaboliti tiegħu triazole carboxymide u triazole carboxylic acids jiġu eliminati ukoll mill-kliewi.

Ribavirin intwera li jipproduċi varjabilità farmakokinetika għolja bejn individwu u ieħor u fl-istess individwu wara doži waħedhom mill-halq (b'varjabilità bejn l-individwi ta' madwar 30 % kemm għall-AUC kif ukoll għas- C_{max}), li għandha mnejn tkun minhabba metaboliżmu estensiv tal-ewwel passagġ u t-trasferiment ġo u 'l barra mill-kompartiment tad-demm.

Eliminazzjoni

Wara dożaġġ multiplu, ribavirin jakkumula b'mod estensiv fil-plażma bi proporzjon ta' sitt darbiet ta' dożaġġ multiplu għal doża waħidha ta' AUC_{12hr}. Wara d-dożaġġ mill-halq b'600 mg BID, stat ta' ekwilibriju intlaħaq f'madwar erba' ġimgħat, b'medja tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma fi stat fiss ta'

madwar 2,200 ng/mL. Wara l-waqfien tad-dożagġ, il-half-life kienet ta' madwar 298 siegħa, li probabbilment tirrifletti l-eliminazzjoni bil-mod mill-kompartamenti mhux tal-plażma.

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-koncentrazzjoni 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 waħda mill-ħalq ta' ribavirin żdiedet meta nġhatat flimkien ma' ikla b'ħafna xaham ($AUC_{0-\infty}$ u $s-C_{max}$ it-tnejn żdiedu b'70 %). Jista' jkun li ż-żieda fil-bijodisponibilità f'dan l-istudju kienet minħabba dewmien fil-ġarr ta' ribavirin jew bidla tal-pH. Ir-relevanza klinika tar-riżultati minn dan l-istudju ta' doża waħda mhix magħrufa. Fi studju piviali dwar l-effikaċja klinika, il-pazjenti kienu iġstruwiti biex jiehdu ribavirin mal-ikel biex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima ta' ribavirin fil-plażma.

Funzjoni renali

Abbażi ta' dejta ippublikata, il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ribavirin kienet mibdula (żieda fl- $AUC_{0-\infty}$ u fis- C_{max}) f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi meta mqabbla mal-individwi b'ħala kontroll (ir-rata li biha titneħħa l-kreatinina > 90 mL/minuta). Il-medja tal- $AUC_{0-\infty}$ kienet tliet darbiet aktar f'individwi bi tneħħija tal-kreatinina bejn 10 u 30 mL/min meta mqabbla mal-individwi b'ħala kontroll. F'individwi bi tneħħija tal-kreatinina bejn 30 u 50 mL/min, l- $AUC_{0-\infty}$ kienet darbtejn aktar meta mqabbla mal-individwi b'ħala kontroll. Jidher li dan kien minħabba t-tnaqqis fit-tneħħija apparenti f'dawn il-pazjenti. Id-dijalizi tad-demem ma tbiddilx il-koncentrazzjonijiet ta' ribavirin.

Funzjoni epatika

Il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ribavirin f'każi ħfief, moderati jew severi ta' pazjenti li għandhom il-fwied mhux qed jaħdem normali (Klassifikazzjoni ta' Child-Pugh ta' A, B jew C) tixbah lil dawk tal-kontrolli normali.

Popolazzjoni pedjatrika

Rebetol f'taħlita ma' peginterferon alfa-2b

Il-karatteristiċi tal-farmakokinetika b'ħafna dożi ta' Rebetol u peginterferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika kienu evalwati waqt studju kliniku. F'pazjenti tfal u adolexxenti li kienu qed jirċievu dożaġġi ta' peginterferon alfa-2b aġġustati skont is-superfiċje tal-ġisem ta' 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gimgha}$, l-istima tal-proporzjon log mibdul tal-esponiment waqt l-interval bejn id-dożaġġi huwa mbassar li jkun 58 % (90 % CI: 141-177 %) oghla minn dak osservat f'adulti li kienu qed jirċievu 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{gimgha}$. Il-farmakokinetika ta' Rebetol (migijsa għan-normal skont id-doża) f'din il-prova kienet simili għal dawk irrappurtati fi studju ieħor b'Rebetol li sar qabel f'taħlita ma' interferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti u f'pazjenti adulti.

Rebetol f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' dożi multipli għall-kapsuli Rebetol u interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika ta' età bejn 5 u 16-il sena qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 8**. Il-farmakokinetika ta' Rebetol u interferon alfa-2b (doża normalizzata) hija simili fl-adulti u fit-tfal jew adolexxenti.

Tabella 8. Medja (% CV) tal-parametri farmakokinetiċi ta' hafna doži għal interferon alfa-2b u kapsuli Rebetol meta jinghataw lill-pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika		
PARAMETRU	Rebetol 15 mg/kg/jum maqsuma f'2 doži (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (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)
Tneħħija apparenti L/hr/kg	0.27 (27)	Ma sarx

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

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

Ribavirin

Ribavirin huwa tossiku għall-embriju jew teratoġeniku, jew it-tnejn, f' doži hafna inqas mid-doži rrakkomandata fil-bniedem, fl-ispeċi kollha ta' annimali li dwarhom saru studji. Kienu nnotati suriet difettużi tal-kranju, tas-saqaf tal-ħalq, tal-ġhajnejn, tax-xedaq, tar-riglejn jew tad-dirghajn, tal-iskelettu u tas-sistema gastro-intestinali. L-inċidenza u s-severità tal-effetti teratoġeniċi żdiedu maż-żieda fid-doża. Iz-zmien li damu ħajjin il-feti u l-frieħ kien inqas.

Fi studju fuq il-firien dwar l-effett tossiku fil-frieħ, frieħ li ġew iddożati minn jum 7 sa jum 63 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, fit-tul mill-qorriegħa sal-warrani u fit-tul tal-ġhadam. Fi tmien il-perjodu ta konvalescenza, bidliet fit-tibja u fil-femori kienu żgħar hafna għalkemm statistikament sinifikanti b'mod ġenerali meta mqabbla ma' daww maskili li ntużaw bħala kontroll fid-doži kollha u f' daww femminili li ngħataw l-oġħla żewġ doži meta mqabbla mal-kontrolli. Ma kienx hemm effetti istopatoloġiċi fuq l-ġhadam. Ribavirin ma kellux effetti f'dak li għandu x'jaqsam ma' żvilupp newrkomportattiv jew riproduttiv. Konċentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieħ tal-firien kienu anqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jintlahqu fil-bniedem bid-doża terapewtika.

L-eritrociti huma l-aktar li ntaqtu mit-tossiċità għal ribavirin fi studji dwar l-annimali. L-anemija sseħħ ftit wara l-bidu tad-dożagġ, iżda hija reversibbli malajr wara l-waqfien tal-kura.

Fi studji ta' 3 u 6 xhur fuq il-ġrieden b'lekk ikunu investigati l-effetti fuq it-testikuli u l-isperma kkaġunati minn ribavirin, anormalitajiet fl-isperma seħew b' doži ta' 15 mg/kg u aktar. Dawn id-doži fl-annimali jipproduċu espożizzjonijiet sistematiċi hafna inqas minn daww li ntlahqu fil-bnedmin f' doži terapewtiċi. Wara l-waqfien tal-kura, l-irkupru tista tghid totali mit-tossiċità testikulari kkaġunata minn ribavirin seħħet fi żmien wieħed jew żewġ ċikli spermatogeniċi (ara sezzjoni 4.6).

Studji dwar il-ġenotossiċità wrew li ribavirin għandu xi effett ġenotossiku. Ribavirin kien attiv fit-test tat-trasformazzjoni tal-Balb/3T3 *in vitro*. Attività ġenotossika kienet osservata f' assaġġ tal-limfoma tal-ġrieden, u b' doża ta' 20-200 mg/kg f' test tal-mikronukleju tal-ġurdien. Assaġġ dominanti li jikkaġuna l-mewt fil-firien kien negattiv, li jindika li jekk isehħu mutazzjonijiet fil-firien, dawn ma jkunux trasmessi permezz tal-gamiti tar-raġel.

Studji konvenzjonali dwar il-karċinogeneċità f' annimali gerriema f' espożizzjonijiet baxxi meta mqabbla ma' espożizzjonijiet fil-bniedem skont kondizzjonijiet terapewtiċi (fattur 0.1 fil-firien u 1 fil-ġrieden) ma wrewx tumorigeneċità ta' ribavirin. Ma' dan, fi studju dwar il-karċinogeneċità ta' 26 gimgha bl-użu tal-mudell *heterozygous* p53(+/-) tal-ġurdien, ribavirin ma kkawżax tumuri fid-doża massima ttolerata ta' 300 mg/kg (fattur tal-espożizzjoni fil-plażma ta' madwar 2.5 meta mqabbel mal-espożizzjoni umana). Dawn l-istudji jissuggerixxu li l-potenzjal karċinogeniku ta' ribavirin fil-bnedmin x'aktarx li ma jseħħx.

Ribavirin ma' interferon

Meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b, ribavirin ma kkawżax xi effetti li ma kinux innotati qabel b'xi waħda miż-żewġ sustanzi attivi waħidhom. Il-bidla prinċipali konnessa

mal-kura kienet anemija bejn hafifa u moderata riversibbli, li s-severità tagħha kienet akbar minn dik prodotta minn xi wahda mis-sustanzi attivi waħidha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium citrate

Citric acid, anhydrous

Sodium benzoate (E 211)

Glycerol

Sucrose

Sorbitol liquid (crystallising) (E 420)

Propylene glycol (E 1520)

Ilma ppurifikat

Togħma naturali u artifiċjali ta' *bubble gum* li fiha benzyl alcohol (E 1519) u propylene glycol

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Wara li jinfetax l-ewwel darba: il-prodott mediċinali għandu jintuża fi żmien xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel fuq tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Soluzzjoni orali ta' Rebetol 100 mL hija konfezzjonata fi fliexken tal-ħġieg kannella fl-orangjo tal-118 mL (ħġieg kulurit EP tat-tip IV, Ph. Eur.).

L-għatu li ma jinfetaxx mit-tfal għandu qoxra minn barra u minn ġewwa ta' polypropylene.

Is-siringa ta' 10 mL li tintuża għall-kejl tad-doża hija magħmula minn tubu ta' polyethylene naturali, bi planger ta' polystyrene abjad. Il-marki tal-kejl huma mmarkati kull 0.5 mL minn 1.5 mL sa 10 mL.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

L-Olanda

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

EU/1/99/107/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Jannar 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' April 2009

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

ANNESS II

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

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

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

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott tas-soluzzjoni orali

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Franza

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

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

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

REBETOL – 84, 112, 140, 168 kapsuli ibsin

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebetol 200 mg kapsuli ibsin
ribavirin

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

Kull kapsula fiha 200 mg ta' ribavirin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih lactose
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 kapsula iebsa
112-il kapsula iebsa
140 kapsula iebsa
168 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/99/107/001 (84 kapsula iebsa)
EU/1/99/107/005 (112-il kapsula iebsa)
EU/1/99/107/002 (140 kapsula iebsa)
EU/1/99/107/003 (168 kapsula iebsa)

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rebetol 200 mg kapsuli

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

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

Il-pakkett ta' ġewwa (Il-folja)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Rebetol 200 mg kapsuli
ribavirin

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

MSD

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Rebetol soluzzjoni orali 40 mg/mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebetol 40 mg/mL soluzzjoni orali
ribavirin

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

Kull mL tas-soluzzjoni orali fih 40 mg ta' ribavirin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih: benzyl alcohol, propylene glycol, sodium benzoate, sodium, sorbitol liquid (crystallising), sucrose.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni orali

flixxun 1 ta' 100 mL

siringa ta' 10 mL għall-ghoti tad-doża orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/99/107/004

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Rebetol 40 mg/mL soluzzjoni orali

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

Rebetol soluzzjoni orali 40 mg/mL

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Rebetol soluzzjoni orali 40 mg/mL
ribavirin

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

Kull mL tas-soluzzjoni orali fih 40 mg ta' ribavirin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih: benzyl alcohol, propylene glycol, sodium benzoate, sodium, sorbitol liquid (crystallising), sucrose.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni orali
100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

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

EU/1/99/107/004

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Mhux applikabbli.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

Mhux applikabbli.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebetol 200 mg kapsuli ibsin ribavirin

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

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

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Rebetol u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebetol
3. Kif għandek tuża Rebetol
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Rebetol
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Rebetol u għalxiex jintuża

Rebetol fih is-sustanza attiva ribavirin. Din il-medicina twaqqaf il-multiplikazzjoni tal-vajrus tal-epatite Ċ. Rebetol m'għandux jintuża waħdu.

Skont il-ġenotip tal-virus tal-epatite Ċ li inti għandek, it-tabib jista' jagħżel li jikkurak bil-kombinazzjoni ta' din il-medicina ma' medicini oħra. Jista' jkun hemm aktar limitazzjonijiet għall-kura jekk inti kont jew ma kontx ikkurat qabel għal infezzjoni kronika tal-epatite Ċ. It-tabib tiegħek se jirrakkomanda l-aħjar kors ta' terapija.

Il-kombinazzjoni ta' Rebetol u medicini oħra tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti adulti li għandhom epatite Ċ kronika (HCV - *chronic hepatitis C*).

Rebetol jista' jintuża f'pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti) li ma jkunux ittrattati qabel u mingħajr mard sever tal-fwied.

Għal pazjenti pedjatriċi (tfal u adolexxenti) li jiżnu anqas minn 47 kg, teżisti formulazzjoni bħala soluzzjoni.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Rebetol

Tihux Rebetol

Tihux Rebetol jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tgħodd għalik jew għat-tifel jew tifla li qed tiehu ħsieb.

Jekk mintix ċert, **kellem lit-tabib** jew **lill-ispizjar tiegħek** qabel tiehu Rebetol.

- inti **allergiku** għal ribavirin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- inti **tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila** (ara sezzjoni "Tqala u treddigh").
- qed **tredda**.
- kellek xi problema serja bil-**qalb** fl-aħħar 6 xhur.
- għandek xi **disturbi tad-demem**, bħal anemija (għadd baxx tad-demem), talassemija, anemija minħabba ċelluli forma ta' mingel.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni “Tihux” tal-Fuljett ta’ Tagħrif tal-medicini l-oħra użati flimkien ma’ din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Hemm diversi reazzjonijiet avversi serji assoċjati mat-terapija ta’ ribavirin flimkien ma’ (peg)interferon alfa. Dawn jinkludu:

- Effetti psikjatriċi u fuq is-sistema nervuża ċentrali (bħal depressjoni, ħsibijiet ta’ suwiċidju, attentat ta’ suwiċidju u mgħiba aggressiva, eċċ.). Aċċerta ruhek li tfittex kura ta’ emergenza jekk tinnota li tkun qed issir depress jew ikollok ħsibijiet ta’ suwiċidju jew bidla fl-imġiba tiegħek. Tista’ tkun trid tikkunsidra li tistaqsi membru tal-familja jew ħabib/a qrib tiegħek biex jghinuk toqgħod attent għal sinjali ta’ depressjoni jew bidliet fl-imġiba tiegħek.
- Disturbi severi fl-ghajnejn
- Disturbi fis-sniien u fil-ħanek: Ġew irrappurtati disturbi fis-sniien u fil-ħanek f’pazjenti li kienu qed jirċievu Rebetol flimkien ma’ (peg)interferon alfa-2b. Inti għandek taħsel snienek sewwa darbtejn kuljum u snienek għandhom jiġu eżaminati b’mod regolari. Barra dan xi pazjenti jista’ jkollhom rimettar. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li wara tlaħlaħ halqek sewwa
- Inabbiltà li jinkiseb it-tul shih ta’ adult tista’ ssehh f’xi tfal u adolexxenti
- Żieda fl-ormon li għandu x’jaqsam mat-tirojde tiegħek (TSH - *thyroid stimulating hormone*) fi tfal u adolexxenti

Popolazzjoni pedjatrika

Jekk qed tiehu ħsieb tifel jew tifla u t-tabib tiegħek jiddeciedi li ma jiddiferix it-trattament flimkien ma’ peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b sal-adulterza, huwa importanti li tifhem li din it-terapija bil-medicini flimkien tikkaguna inibizzjoni fit-tkabbir fiżiku li f’xi pazjenti tista’ tkun irriversibbli.

Barra dan sehhew dawn l-avvenimenti f’pazjenti li kienu qed jieħdu Rebetol:

Emolisi: Rebetol jista’ jikkawża diżintegrazzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmi li tikkawża anemija li tista’ tindebolixxi il-funzjoni tal-qalb tiegħek u għiel sintomi ta’ mard tal-qalb imorru għall-aġar. Panċitopenija: Rebetol jista’ jikkawża tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlits u taċ-ċelluli ħomor u bojod tad-demmi tiegħek meta jintuża flimkien ma’ peginterferon.

Testijiet tad-demmi standard se jittieħdu biex jiġi eżaminat id-demmi, u l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied tiegħek.

- Testijiet tad-demmi se jsiru regolarment biex jghinu lit-tabib tiegħek isir jaf jekk din il-kura hijiex qed taħdem.
- Skont ir-riżultati ta’ dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jista’ jbidel/jirraġa n-numru ta’ kapsuli ibsin li int jew it-tifel jew tifla li tiehu ħsieb qed tieħdu, jippreskrivi daqs ta’ pakkett differenti ta’ din il-medicina, u/jew ibiddel it-tul ta’ żmien għal kemm għandek tiehu dan it-trattament.
- Jekk għandek jew tiżviluppa problemi serji tal-kliewi jew tal-fwied, dan it-trattament jitwaqqaf.

Fittex għajnu medika **mill-ewwel** jekk tiżviluppa sintomi ta’ reazzjoni allergika severa (bħal tbatija biex tiehu n-nifs, tharhir jew horriqija) meta tkun qed tiehu dil-kura.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel jew tifla li qed tiehu ħsieb:

- intom nisa ta’ età li **jista’ jkollkom it-tfal** (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- intom **irġiel** u s-sieħba tagħkom jista’ jkollha t-tfal (ara sezzjoni “Tqala u treddigh”).
- qabel kellok kondizzjoni tal-**qalb** jew għandkom mard tal-qalb.
- għandkom problema oħra tal-**fwied** barra l-infezzjoni tal-epatite Ċ.
- għandkom problemi bil-**kliewi**.
- għandkom l-**HIV** (virus tal-immunodeficijenza umana - *human immunodeficiency virus*) jew qatt kellok kwalunkwe problemi oħra bis-sistema immuni tagħkom.

Jekk jogħġbok irreferi għall-Fuljett ta’ Tagħrif ta’ (peg)interferon alfa għal informazzjoni aktar iddettaljata dwar dawn il-kwistjonijiet ta’ sigurtà.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni “Twissijiet u prekawzjonijiet” tal-Fuljett ta’ Tagħrif tal-mediċini l-oħra użati flimkien ma’ Rebetol qabel ma tibda t-trattament bil-mediċini flimkien.

Użu fi tfal u adolexxenti

Jekk it-tifel/tifla jiżnu anqas minn 47 kg jew ma jistgħux jibbilgħu hija disponibbli soluzzjoni orali ta’ Rebetol.

Mediċini oħra u Rebetol

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel jew tifla li qed tiehu hsieb, qegħdin tiehdu, haġtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu:

- azathioprine hija mediċina li tissoppressa s-sistema immuni tiegħek, l-użu ta’ din il-mediċina flimkien ma’ Rebetol jista’ jżid ir-riskju ta’ għalfejn ta’ tiżviluppaw disturbi severi fid-demm.
- mediċini kontra l-Virus tal-Immunodeficienza Umana (HIV) [inibitur nukleosid ta’ reverse transcriptase (**NRTI** - *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), u/jew terapija b’kombinazzjoni ta’ mediċini antiretrovirali (**cART** - *combined anti-retroviral therapy*)]:
 - Meta din il-mediċina tittiehed ma’ interferon alfa u mediċina kontra l-HIV jista’ jżied ir-riskju ta’ aċidożi lattika, insuffiċjenza tal-fwied, u żvilupp ta’ anormalitajiet fid-demm (tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli tad-demm ħomor li jgħorru l-oġġetti, ċerti ċelluli tad-demm bojod li jiġġieldu l-infezzjoni, u ċelluli li jissejhu plejtlis li jgħinu biex jagħqad id-demm).
 - B’**zidovudine** jew **stavudine**, m’hemmx ċertezza jekk din il-mediċina tbiddilx il-mod ta’ kif jaħdmu dawn il-mediċini. Għalhekk, isiru testijiet tad-demm b’mod regolari biex ikun żgurat li l-infezzjoni tal-HIV mhix sejra għall-aħħar. Jekk tmur għall-aħħar, it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk il-kura b’Rebetol hemmx bżonn tinbidel jew le. Minbarra hekk pazjenti li jkunu qed jirċievu **zidovudine** ma’ **ribavirin** flimkien ma’ **alfa interferons** jista’ jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm). Għalhekk l-użu ta’ zidovudine flimkien ma’ alfa interferoni mhux irrakkomandat
 - Minhabba ż-żieda fir-riskju ta’ aċidożi lattika (akkumulazzjoni ta’ lactic acid fil-gisem) u pankreatite, l-użu ta’ **ribavirin** u **didanosine** mhux irrakkomandat u l-użu ta’ **ribavirin** u **stavudine** għandu jigi evitat.
 - Pazjenti koinfettati b’marid avvanzat tal-fwied li jkunu qed jirċievu cART jista’ jkollhom riskju akbar li l-funzjoni tal-fwied tiġi tniżżen. Iż-żieda tal-kura b’alfa interferon waħdu jew flimkien ma’ ribavirin jista’ jżid ir-riskju f’dan is-sottogrupp ta’ pazjenti.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni “Mediċini oħra”, tal-Fuljett ta’ Tagħrif tal-mediċini l-oħra użati flimkien ma’ Rebetol qabel ma tibda t-trattament b’ mediċini flimkien ma’ din il-mediċina.

Tqala u treddigh

Jekk inti **tqila**, m’għandekx tiehu din il-mediċina. Din il-mediċina tista’ tagħmel ħsara kbira lit-tarbija fil-ġuf tiegħek (embriju).

Kemm pazjenti nisa kif ukoll pazjenti rġiel għandhom jieħdu **prekawzjonijiet speċjali** fl-attività sesswali tagħhom jekk ikun hemm xi possibbiltà li sseħh it-tqala:

- **Tfajla** jew **mara** ta’ età li tista’ toħroġ tqila:
 - Ind ikollok riżultat negattiv għat-test tat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 9 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament tiegħek u għal 9 xhur wara l-aħħar doża. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek.
- **Irgiel:**
 - M’għandux ikollok kuntatt sesswali ma’ mara li tkun tqila hlief jekk **tuża kondom**. Dan inaqqas il-possibbiltà li ribavirin jithalla fil-gisem tal-mara.
 - Jekk is-sieħba tiegħek mhux tqila bħalissa, iżda għandha età li tista’ toħroġ tqila, għandha tagħmel it-test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għal 6 xhur wara li tieqaf il-kura.

Int jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw mezz ta' kontraċezzjoni effettiv fiż-żmien meta tkun qed tiehu Rebetol u għal 6 xhur wara li twaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni "Tihux Rebetol").

Jekk int mara li qed **tredda** m'għandekx tiehu din il-medicina. Waqqaf it-treddigh qabel tibda tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina ma taffettwax il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni; madankollu, medicini ohra użati flimkien ma' Rebetol jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Għalhekk m'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tghejja, titheddel, jew thossok konfuż minhabba din il-kura.

Rebetol fih lactose

Kull kapsula fiha ammont żgħir ta' **lactose**.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li jista' jkollok **intolleranza għal xi tipi ta' zokkor**, iddiskuti mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

Rebetol fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kapsula, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Rebetol

Informazzjoni generali dwar kif tiehu din il-medicina:

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Tihux aktar mid-doża rrakkomandata u hu l-medicina għat-tul taż-żmien indikat fir-ricetta.

It-tabib tiegħek jiddetermina d-doża korretta ta' din il-medicina bbażata fuq il-piż tiegħek jew tat-tifel jew tifla li qed tiehu ħsieb.

Adulti

Id-doża u t-tul ta' żmien ta' trattament irrakkomandati b'Rebetol jiddependu fuq kemm jiżen il-pazjent u l-medicini li jintużaw flimkien miegħu.

Użu fit-tfal u l-adolessenti

L-ghoti tad-doži fi tfal li għandhom aktar minn 3 snin u adolessenti jiddependi fuq kemm tiżen il-persuna u l-medicini li jkunu qed jintużaw flimkien. Id-doża rrakkomandata ta' Rebetol mogħti flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b, qed tintwera fit-tabella taht.

Id-doża ta' Rebetol ibbażata fuq il-piż tal-ġisem meta jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b fit-tfal li għandhom aktar minn 3 snin u l-adolessenti		
Jekk it-tifel/tifla/adolessent jiżnu (kg)	Id-doża tas-soltu ta' Rebetol kuljum	Numru ta' kapsuli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	kapsula 1 filgħodu u 2 kapsuli filgħaxija
50 - 65	800 mg	2 kapsuli filgħodu u 2 kapsuli filgħaxija
> 65	Ara d-doża adulta	

Hu d-doża li ordnawlek mill-ħalq mal-ilma u waqt l-ikel. Tomgħodx il-kapsuli ibsin. Għal tfal u adolessenti li ma jistgħux jibilgħu kapsula iebsa, hemm soluzzjoni orali ta' din il-medicina.

Ftakar: Din il-medicina tintuza flimkien ma' medicini ohra għall-infezzjoni bil-vajrus tal-epatite C. Għal tagħrif shih aċċerta ruhek li taqra s-sezzjoni "Kif għandek tuża" tal-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicini l-oħra użati flimkien ma' Rebetol.

Jekk tiehu Rebetol aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiehu Rebetol

Hu/agħti d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr fl-istess gurnata. 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 possibbli

Bhal kull medicini ohra, din il-medicina użata flimkien ma' medicini ohra tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm mhux l-effetti kollha mhux mixtieqa għandhom mnejn isehhu, jekk isehhu dawn jista' jkollhom bżonn attenzjoni medika.

L-effetti sekondarji elenkati f'din is-sezzjoni ġew osservati primarjament meta ribavirin intuża flimkien ma' prodotti li fihom interferon.

Meta din il-medicina ntuzat flimkien ma' medicini ohra biex tigi ttrattata l-epatite C (imsejha wkoll sustanzi antivirali diretti) fi studji kliniċi fl-adulti, l-aktar effetti sekondarji rrapportati b'mod frekwenti assoċjati ma' din il-medicina kienu anemija (għadd baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm), nawsja, rimettar, gheja, gheja kbira, insomnja (diffikultà biex torqod), sogħla, qtugħ ta' nifs, ħakk u raxx.

Irreferi wkoll għall-fuljetti ta' tagħrif tal-medicini l-oħra li jintużaw flimkien ma' ribavirin għal informazzjoni dwar l-effetti sekondarji ta' dawg il-prodotti.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnotta li qed isehh xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji waqt il-kura kombinata flimkien ma' medicini ohra:

- uġiġħ tas-sider jew sogħla persistenti; tibdil fit-taħbit tal-qalb, thossok qed tintilef minn sensik
- konfużjoni, thossok dipress, ħsbijiet ta' suwiċidju jew imġiba aggressiva, attentat ta' suwiċidju, ħsbijiet dwar li thedded il-ħajja ta' persuni ohra,
- sensazzjoni ta' tnenmim jew tingiż,
- diffikultà biex torqod, taħseb jew tikkonċentra,
- uġiġħ sever fl-istonku, ippurgar iswed jew qisu qatran, demm fl-ippurgar jew fl-awrina, uġiġħ fin-naħa t'isfel tad-daħhar jew fil-ġenbejn,
- uġiġħ jew diffikultà biex tgħaddi l-awrina,
- tinfaṛaġ ħafna,
- ikollok temperatura għolja jew dehxiel li jibdew wara ffit ġimghat minn meta bdiet il-kura,
- problemi tal-vista jew tas-smiġħ,
- raxx qawwi jew ħmura.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati bil-kapsuli ibsin ta' din il-medicina flimkien ma' prodott alfa interferon **fl-adulti**:

Effetti sekondarji li kienu rrapportati b'mod komuni ħafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jista' jikkawża gheja, qtugħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofili (li jagħmilha aktar faċli li jaqbdur infezzjonijiet differenti),
- tbat biex tikkonċentra, thossok anzjuż jew nervuż, tibdil fil-burdati, thossok dipress jew irritabili, għajjen/a, problemi biex torqod jew biex tibqa' rieked,
- sogħla fil-vojt, ħalq xott, faringite (griżmejn misluħa),

- dijarea, sturdament, temperatura gholja, sintomi bhal tal-influwenza, uġiġh ta' ras, dardir, dehriet bi tregħid, infezzjoni virali, rimettar, dgħufija,
- nuqqas t'aptit, tnaqqis fil-piż, uġiġh fl-istonku,
- ġilda xotta, irritazzjoni, jaqa' x-xagħar, ħakk fil-ġilda, wegħat tal-muskoli, uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Effetti sekondarji li kienu rrappurtati b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħaqqdu d-demmm li jissejhu plejtlits li jista' jwassal għal tbenġil mix-xejn u fsada mingħajr raġuni, tnaqqis f'ċerti ċelluli bojod tad-demmm li jissejhu limfociti li jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni, tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (li tista' jġiegħlek thossok ghajjen, dipress, iżżid is-sensittività tiegħek għall-kesħa u sintomi oħra), zokkor jew uric acid żejjed (bhal gotta) fid-demmm, livell baxx ta' calcium fid-demmm, anemija severa
- infezzjonijiet bil-fungi jew batterji, biki, aġitazzjoni, amnesija, tixkil tal-memorja, nervi, imġiba anormali, imġiba aggressiva, rabja, thossok konfuż, nuqqas ta' interess, disturbi mentali, tibdil fil-burdata, ħolm mhux tas-soltu, tkun tixtieq tagħmel ħsara lilek innifsek, thossok bi nġhas, 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 uġiġh fl-ghajnejn jew infezzjoni, ghajnejn xotti jew bid-dmugh, tibdil fis-smiġh jew fil-vuċi tiegħek, tisfir fil-widnejn, infezzjoni fil-widnejn, uġiġh fil-widnejn, xlieqa (herpes simplex), tibdil fit-togħma, tiflef it-togħma, fsada tal-ħanek jew selhiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' ħruq fuq l-ilsien, ilsien misluħ, ħanek iffjammat, problemi fis-snien, emigranja, infezzjonijiet tal-passaġġ tan-nifs, sinużite, tinfarag, sogħla fil-vojt, tieħu n-nifs mghaġġel jew tbat biex tieħu n-nifs, imnieher imblukkat jew iqattar, għatx, disturbi fis-snien,
- hsejjes tal-qalb (hsejjes tat-taħbit tal-qalb mhux normali), uġiġh 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 gholja, palpitazzjonijiet (qalb thabbat bil-qawwa), qalb thabbat mghaġġla,
- tintefaħ, stitikezza, indigestjoni, gass fl-imsaren (flatus), zieda fl-aptit, imsaren irritati, iritazzjoni tal-prostata, suffejra (ġilda safra), purgar mahlul, uġiġh fin-naħa tal-lemin u mad-dawra tal-kustilji, fwied jikber, taqlib tal-istonku, bżonn li tgħaddi l-awrina ta' spiss, tgħaddi aktar awrina mis-soltu, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina, awrina mhux normali,
- pirjidi mestrwali diffiċli, irregolari, jew ma jiġix, perjids li jiġu ħafna u jdumu aktar, uġiġh mestrwali, disturbi tal-ovarji jew vagina, uġiġh tas-sider, problemi tal-erezzjoni,
- għamla tax-xagħar mhux normali, akne, artrite, tbenġil, ekzema (ġilda fffammata, ħamra, bil-ħakk u xotta u jista' jkun hemm ukoll xi feriti li jnixxu), ħorriqija, sensittività li thoss tiżdied jew tonqos, disturbi tad-dwiefer, spażmi tal-muskoli, sensazzjoni ta' tneimm jew tingiż, uġiġh fid-dirghajn jew riġlejn, uġiġh fil-ġogi, idejn jirtodu, psorajizi, idejn u għekiesi mLaħħmin jew minfuhin, sensittività għad-dawl tax-xemx, raxx b'feriti mghollijin b'tikek, ħmura tal-ġilda jew disturbi tal-ġilda, wiċċ minfuħ, glandoli jintefhu (glandoli tal-limfa minfuhin), muskoli migbudin, tumur (mhux speċifikat), mixi mhux stabbli, indeboliment tal-ilma.

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

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

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- aċċessjoni (konvulsjoni),
- pnemonja,
- artrite reumatika, problemi fil-kliewi,
- purgar skur jew bid-demmm, uġiġh ta' zaqq qawwi,
- sarkojdozi (marda li l-karatteristika tagħha hija deni persistenti, telf tal-piż, uġiġh fil-ġogi u nefħa, feriti fil-ġilda u glandoli minfuhin),
- vaskulite.

Effetti sekondarji rrappurtati b' mod rari hafna (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- suwiċidju,
- puplesija (każijiet ċerebrovaskulari).

Effetti sekondarji mhux magħrufin (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- ħsibijiet dwar li thedded il-ħajja ta' persuni oħra,
- 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],
- bidla fil-kulur tal-ilsien.

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrappurtati bil-kombinazzjoni ta' din il-medicina u prodott interferon alfa-2b **fi tfal u adolexxenti**:

Effetti rrappurtati b' mod komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jista' jikkawża għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofili (li jagħmilha aktar faċli li jaqbaduk infezzjonijiet differenti),
- tnaqqis fl-attività tat-tirojde (li jista' jagħmLek għajjen, dipress, iżid is-sensittività tiegħek għall-kesha u sintomi oħrajn),
- thossok dipress jew irritabli, thoss l-istonku mhux floku, thossok ma tiflahx, tibdil fil-burdati, għajjen/a, problemi biex torqod jew biex tibqa' riegħed, infezzjoni virali, dgħufija,
- dijarea, sturdament, temperatura għolja, sintomi bħal tal-influwenza, uġiġħ ta' ras, nuqqas jew żieda fl-aptit, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tul u piż), uġiġħ fin-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite, (grieżem misluhin), dehxiyet bi tregħid, uġiġħ fl-istonku, rimettar
- ġilda xotta, jaqa' x-xagħar, irritazzjoni, haġk tal-ġilda, wegħhat tal-muskoli, uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Effetti sekondarji rrappurtati b' mod komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħaqqdu d-demm li jissejhu plejtlets (li jista' jwassal għal tbengil mix-xejn u fsada mingħajr raġuni),
- eċċess ta' trigliceridi fid-demm, eċċess ta' uric acid (bħal gotta) fid-demm, żieda fl-attività tat-tirojde (li tista' tikkawża nervi, nuqqas ta' tolleranza għas-sħana u għaraq żejjed, telf tal-piż, palpitazzjoni, tregħid),
- aġitazzjoni, rabja, imġieba aggressiva, disturbi fl-imġieba, tbat biex tikkonċentra, instabilità emozzjonali, telf mis-sensi, thossok anzuż jew nervuż, thoss il-bard, thossok konfuż, thossok ma tistax toqod, thossok bi nġhas, nuqqas ta' interess jew attenzjoni, tibdil fil-burdati, uġiġħ, irqad batut, ħmar il-lejl, attentati ta' suwiċidju, tbat biex toroqod, ħolm mhux normali, xewqa li twegħga lilek innifsek,
- infezzjonijiet bil-batterji, riħ komuni, infezzjonijiet tal-fungu, vista anormali, għajnejn xotti jew bi dmugh, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni jew uġiġħ jew infezzjoni fl-għajnejn, bidla fit-toġhma, bidliet fil-vuċi tiegħek, xofftejn jinqasmu, sogħla, hanek iffjammat, tinfaraġ minn imniehrek, irritazzjoni fl-imnieher, uġiġħ fil-ħalq, faringite (grieżem misluhin), nifs mġaġġel, infezzjonijiet tan-nifs, xofftejn bil-qxur u qsim fit-truf tal-ħalq, qtugħ ta' nifs, sinużite, għatis, selhiyet fil-ħalq, ilsien misluh, imneher inblukkat jew iqattar, uġiġħ fil-grieżem, uġiġħ tas-sniien, ħofor fis-sniien, vertigo (thoss kollox idur bik), dgħufija,
- uġiġħ fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb thabbat bil-qawwa), rata mġaġġla tal-qalb, funzjoni tal-fwied anormali,
- ittalla' mill-istonku, uġiġħ fid-dahar, awrina fis-sodda, stitikezza, disturbi gastro-esofagali jew rettali, inkontinenza, żieda fl-aptit, infjammazzjoni tal-membrana tal-istonku u l-imsaren, taqlib tal-istonku, purgar maħlul,
- disturbi fl-awrina, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina,
- pirjid mestrwali diffiċli, irregolari, jew ma jigix, perjids mestrwali qawwija hafna u jdumu, disturbi tal-vaġina, infjammazzjoni tal-vaġina, uġiġħ fit-testikli, żvilupp ta' xejriet maskili fil-ġisem,

- akne, tbenġil, ekżema (gilda iffjammata, ħamra, tħokkok u xotta li tista' tkun b'feriti li jnixxu), žieda jew tnaqqis fis-sensittività biex tħoss, žieda fl-gharaq, žieda fil-movimenti tal-muskoli, muskoli ibsin, uġiġh fid-dirġajn jew riġlejn, disturbi tad-dwiefer, sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż, gilda pallida, raxx b'feriti mġhollijin u bi dbabar, idejn jirtogħdu, ħmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, gilda tiflel il-kulur, gilda sensittiva għad-dawl, ferita fil-gilda, nefha minħabba li jakkumula l-ilma żejjed, glandoli minfuhin (glandoli tal-limfa minfuhin), tregħid, tumur (mhux speċifikat).

Effetti sekondarji rrappurtati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- imġiba anormali, disturbi emozzjonali, biża, ħolm ikraħ,
- fsada tal-membrana mukuża li tiksi s-superfiċje ta' gewwa ta' tebqet il-ghajn, vista mcajpra, tħeddil, nuqqas ta' tolleranza għad-dawl, ħakk fl-ghajnejn, uġiġh fil-wieċ, ħanek iffjammata,
- skumdità fis-sider, tbatija biex tieħu n-nifs, infezzjonijiet fil-pulmun, skumdità fl-imnieħer, pnemonja, tħarħir,
- pressjoni baxxa tad-demm,
- fwied imkabbar,
- uġiġh mestrwali,
- ħakk fiż-żona tal-anu (ħniex jew askaridi), raxx bi bżieža (ħruq ta' Sant' Antnin), tnaqqis fis-sensittività biex tħoss, kontrazzjonijiet mhux volontarji tal-muskoli, uġiġh fil-gilda, gilda pallida gilda titqaxxar, ħmura, nefha.

L-attentat li tagħmel ħsara lilek innifsek kien rappurtat ukoll fl-adulti, tfal u adolexxenti.

Din il-medicina f'kombinazzjoni ma' prodott alfa interferon tista' tikkawża wkoll:

- anemija aplastika, aplażja pura taċ-ċelluli ħomor (kundizzjoni fejn il-ġisem waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm); dan jikkawża anemija severa, li s-sintomi tagħha 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,
- raxxijiet severi li jistgħu jkunu assoċjati ma' bżieža fil-ħalq, imnieħer, għajnejn jew membrani mukużi oħrajn (eritema multiforme, sindrome ta' Stevens Johnson), nekrolisi tossika tal-epidermide (bżieža u tqaxxir tas-saff ta' fuq tal-gilda).

L-effetti sekondarji oħra li ġejjin kienu rrappurtati wkoll bit-taħlita ta' din il-medicina u prodott alfa interferon:

- ħsibijiet anormali, tisma jew tara affarijiet li mħumiex preżenti, stat mentali mibdul, diżorjentament,
- anġjoedima (nefha tal-idejn, saqajn, għekiesi, wieċ, xufftejn, ħalq, jew griegħem li jista' jikkawża diffikultà biex tibla' jew tieħu n-nifs),
- Sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (disturb awto-immuni infjammatorju li jaffettwa l-ghajnejn, il-gilda u l-membrani tal-widnejn, moħħ u sinsla tad-dar),
- bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa li taffettwa l-ġisem kollu), sogħla kontinwa,
- problemi fl-ghajnejn inkluz ħsara fir-retina, sadd tal-arterja tar-retina, infjammazzjoni tan-nerv ottiku, nefha tal-ghajn u tikek qishom tajjar (jiffurmaw dbabar bojod fuq ir-retina),
- erja addominali tintefah, ħruq ta' stonku, tbatija fl-ippurgar jew uġiġh waqt l-ippurgar, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta inkluz urtikarja (ħorriqija), tbenġil, uġiġh qawwi f'xi driegħ jew riġel, uġiġh f'sieq jew koxxa, telf tal-medda tal-moviment, ebusija, sarkojdożi (marda li l-karatteristika tagħha hija deni persistenti, telf tal-piż, uġiġh fil-gogi u nefha, feriti fil-gilda u glandoli minfuhin).

Din il-medicina flimkien ma' peginterferon alfa jew interferon alfa-2b tista' tikkawża wkoll:

- awrina skura, imħallba jew b'kulur anormali,
- tbatija biex tieħu n-nifs, tibdil fil-mod kif tħabbat qalbek, uġiġh f'sidrek, uġiġh li jinżel ma' dirġajk ix-xellugija, uġiġh fil-mandibola,

- tintilef minn-sensik,
- telf tal-użu, telqa jew telf tas-saħħa tal-muskoli tal-wiċċ, titlef is-sensazzjoni li thoss,
- titlef il-vista.

Int jew min jiehu hsieb il-kura ta' saħħtek ghandu jċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jkollok kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji.

Jekk int **pazjent adult li inti koinfettat b'HCV/HIV u qed tinghata kura kontra l-HIV**, iż-żieda ta' din il-medicina u peginterferon alfa tista' żżid ir-riskju li l-funzjoni tal-fwied tmur għall-agħar (terapija antiretrovirali kkombinata (cART)) u żżid ir-riskju ta' aċidożi lattika, insuffiċjenza tal-fwied, u li jiżviluppaw anormalitajiet tad-demem (tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demem li jgħorru l-ożsigenu, ċerti ċelluli bojod tad-demem li jiġġieldu l-infezzjoni, u ċelluli li jgħinu d-demem biex jagħqad li jissejhu plejtlits) (NRTI).

F'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV li jirċievu cART, l-effetti sekondarji li ġejjin se jhew bil-kombinazzjoni ta' kapsuli ibsin ta' Rebetol u peginterferon alfa-2b (mhux elenkati hawn fuq fl-effetti sekondarji tal-adulti):

- tnaqqis fl-aptit,
- uġiġh fid-dahar,
- tnaqqis fil-limfoċiti CD4,
- metabolizmu tax-xaħam difettuż,
- epatite,
- uġiġh fir-riglejn jew driegħ,
- kandidijasi orali (traxx orali),
- anormalitajiet tal-valuri tad-demem varji tal-laboratorju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Rebetol

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

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

Taħzinx f'temperatura ¹ fuq minn 30°C.

Tużax din il-medicina mingħajr il-parir tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk tinnota xi tibdil fid-dehra tal-kapsuli ibsin.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rebetol

- Is-sustanza attiva hi ribavirin 200 mg
- Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose, lactose monohydrate (40 mg), croscarmellose sodium, magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula fiha gelatine, titanium dioxide (E 171).

It-timbru tal-qoxra tal-kapsula fih shellac, propylene glycol (E 1520), ammonium hydroxide, colouring agent (E 132).

Kif jidher Rebetol u l-kontenut tal-pakkett

Din il-medicina hija kapsula bajda, opaka, iebša ttimbrata b'linka ċelesti.

Din il-medicina tiġi f'pakketti ta' qisien differenti li jkun fihom 84, 112, 140 jew 168 kapsuli ta' 200 mg li għandhom jinbelgħu.

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

It-tabib tiegħek ser jordnalek il-pakkett tad-daqs li jgħodd għalik.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur:

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Rebetol 40 mg/mL soluzzjoni orali ribavirin

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

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

F'dan il-fuljett

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

Dan il-Fuljett ta' Taghrif fih informazzjoni għall-pazjent pedjatriku (tifel/tifla jew adolexxent, minn 3 snin sa 17-il sena) jew għall-ġenituri tiegħu/tagħha jew għall-persuni li jiehdu ħsieb/ħsieba.

1. X'inhum Rebetol u għalxiex jintuza

Rebetol fih is-sustanza attiva ribavirin. Din il-medicina twaqqaf il-multiplikazzjoni tal-vajrus tal-epatite Ċ. Rebetol m'għandux jintuza waħdu.

Il-kombinazzjoni ta' Rebetol u medicini oħra tintuza biex jiġu ttrattati pazjenti li għandhom epatite Ċ kronika (HCV - *chronic hepatitis C*). Rebetol jista' jintuza f'pazjenti pedjatriki (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti) li ma jkunux ġew ittrattati qabel u li m'għandhomx mard sever tal-fwied.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuza Rebetol

Tihux Rebetol

Tihux Rebetol jekk xi waħda minn dawn li ġejjin tgħodd għalik jew għat-tifel jew tifla li qed tiehu ħsieb.

Jekk mintix ċert, **kellem lit-tabib** jew lill-ispizjar **tiegħek** qabel tiehu Rebetol.

- inti **allergiku** għal ribavirin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- inti **tqila jew qed tippjana li toħroġ tqila** (ara sezzjoni "Tqala u treddigh").
- **qed tredda**.
- kellek xi problema serja bil-**qalb** fl-aħħar 6 xhur.
- għandek xi **disturbi tad-demem**, bħal anemija (għadd baxx tad-demem), talassemija, anemija minħabba ċelluli forma ta' mingel.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni "Tihux" tal-Fuljett ta' Taghrif għall-medicini l-oħra użati flimkien ma' din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Hemm diversi reazzjonijiet avversi serji assoċjati mat-terapija ta' ribavirin flimkien ma' (peg)interferon alfa. Dawn jinkludu:

- Effetti psikjatriċi u fuq is-sistema nervuża ċentrali (bħal depressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju, attentat ta' suwiċidju u mgħiba aggressiva, eċċ.). Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emergenza jekk tinnota li qed issir depress jew jekk ikollok ħsibijiet ta' suwiċidju jew bidla fl-imġiba tiegħek. Tista' tkun trid tikkunsidra li tistaqsi membru tal-familja jew ħabib/a qrib tiegħek biex jgħinuk toqgħod attent għal sinjali ta' depressjoni jew bidliet fl-imġiba tiegħek.
- Disturbi severi fl-ghajnejn
- Disturbi fis-sniien u fil-hanek: Ġew irrappurtati disturbi fis-sniien u fil-hanek f'pazjenti li kienu qed jirċievu Rebetol flimkien ma' (peg)interferon alfa-2b. Inti għandek taħsel snienek sewwa darbtejn kuljum u snienek għandhom jiġu eżaminati b'mod regolari. Barra dan xi pazjenti jista' jkollhom rimettar. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, aċċerta ruhek li wara tlaħlali haqqek sewwa
- Inabbiltà li jinkiseb it-tul sħiħ ta' adult tista' ssehh f'xi tfal u l-adolesxenti
- Żieda fl-ormon li għandu x'jaqsam mat-tirojde tiegħek (TSH - *thyroid stimulating hormone*) fi tfal u adolesxenti

Popolazzjoni pedjatrika

Jekk qed tiehu ħsieb tifel jew tifla u t-tabib tiegħek jiddeċiedi li ma jiddiferix it-trattament flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b sal-adulterza, huwa importanti li tifhem li din it-terapija bil-medicini flimkien tikkaguna inibizzjoni fit-tkabbir fiżiku li f'xi pazjenti tista' tkun irriversibbli.

Barra dan sehheaw dawn l-avvenimenti f'pazjenti li kienu qed jiehdu Rebetol:

Emolisi: Rebetol jista' jikkawża diżintegrizzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmi li tikkawża anemija li tista' tindebolixxi il-funzjoni tal-qalb tiegħek u għiel sintomi ta' mard tal-qalb imorru għall-aġġar.

Panċitopenija: Rebetol jista' jikkawża tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits u taċ-ċelluli ħomor u bojod tad-demmi tiegħek meta jintuża flimkien ma' peginterferon.

Testijiet tad-demmi standard se jittiehdu brex jiġi eżaminat id-demmi, u l-funzjoni tal-kliewi u tal-fwied tiegħek.

- Testijiet tad-demmi se jsiru regolament biex jgħinu lit-tabib tiegħek isir jaf jekk din il-kura hijiex qed taħdem.
- Skont ir-riżultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jista' jbidel/jirraġa n-numru ta' kapsuli ibsin li tiehdu int jew it-tifel jew tifla li tiehu ħsieb jippreskrivi daqs ta' pakkett differenti ta' din il-medicina, u/jew ibiddel it-tul ta' żmien għal kemm għandek tiehu dan it-trattament.
- Jekk għandek jew tiżviluppa problemi serji tal-kliewi jew tal-fwied, dan it-trattament jitwaqqaf.

Fittex għajnuna medika **mill-ewwel** jekk tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni allergika severa (bħal tbatija biex tiehu n-nifs, tħarhri jew ħorriqija) meta tkun qed tiehu dil-kura.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel jew tifla li qed tiehu ħsieb:

- intom niša ta' età li **jista' jkollkom it-tfal** (ara sezzjoni "Tqala u treddigh").
- intom **irġiel** u s-sieħba tagħkom jista' jkollha t-tfal (ara sezzjoni "Tqala u treddigh").
- qabel kellok kondizzjoni tal-**qalb** jew għandkom mard tal-qalb.
- għandkom problema oħra tal-**fwied** barra l-infezzjoni tal-epatite Ċ.
- għandkom problemi bil-**kliewi**.
- għandkom l-**HIV** (virus tal-immunodeficienza umana - *human immunodeficiency virus*) jew qatt kellok kwalunkwe problemi oħra bis-sistema immunitarja tagħkom.

Jekk jogħġbok irreferi għall-Fuljett ta' Tagħrif ta' (peg)interferon alfa għal informazzjoni aktar iddettaljata dwar dawn il-kwistjonijiet ta' sigurtà.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni “Twissijiet u prekawzjonijiet” tal-Fuljett ta’ Tagħrif tal-mediċini l-oħra użati flimkien ma’ Rebetol qabel ma tibda t-trattament bil-mediċini flimkien.

Mediċini oħra u Rebetol

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk inti jew it-tifel jew tifla li qed tiehu hsieb, qeghdin tiehdu, haġtu dan l-aħħar jew tistgħu tiehdu:

- azathioprine hija mediċina li tissoppressa s-sistema immuni tiegħek, l-użu ta’ din il-mediċina flimkien ma’ Rebetol jista’ jżid ir-riskju ta’ għalfekk li tiżviluppaw disturbi severi fid-demm.
- mediċini kontra l-Virus tal-Immunodeficijenza Umana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*) [inibitur nukleosid ta’ reverse transcriptase (**NRTI** - *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*), u/jew terapija b’kombinazzjoni ta’ mediċini antiretrovirali (**cART** - *combined anti-retroviral therapy*)]:
 - Meta din il-mediċina tittiehed ma’ interferon alfa u mediċina kontra l-HIV jista’ jżied ir-riskju ta’ aċidożi lattika, insuffiċjenza tal-fwied, u żvilupp ta’ anomalitajiet fid-demm (tnaqqis fl-għadd ta’ ċelluli tad-demm ħomor li jgħorru l-ossigenu, ċerti ċelluli tad-demm bojod li jiġġieldu l-infezzjoni, u ċelluli li jissejhu plejtlets li jgħinu biex jagħqad id-demm).
 - B’**zidovudine** jew **stavudine**, m’hemmx ċertezza jekk din il-mediċina tbiddilx il-mod ta’ kif jaħdmu dawn il-mediċini. Għalhekk, isiru testijiet tad-demm b’mod regolari biex ikun żgurat li l-infezzjoni tal-HIV mhix sejra għall-agħar. Jekk tmur għall-agħar, it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi jekk il-kura b’Rebetol hemmx b’żonn tinbidel jew le. Minbarra hekk pazjenti li jkunu qed jirċievu **zidovudine** ma’ **ribavirin** flimkien ma’ **alfa interferons** jista’ jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw anemija (numru baxx ta’ ċelluli ħomor tad-demm). Għalhekk l-użu ta’ zidovudine flimkien ma’ alfa interferoni mhux irrakkomandat.
 - Minhabba ż-żieda fir-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 jigi evitat.
 - Pazjenti koinfettati b’*mard avanzat* tal-fwied li jkunu qed jirċievu cART jista’ jkollhom riskju akbar li l-funzjoni tal-fwied tiġi tneħħiet. Iż-żieda tal-kura b’alfa interferon waħdu jew flimkien ma’ ribavirin jista’ jżid ir-riskju f’dan is-sottogrupp ta’ pazjenti.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni “Mediċini oħra”, tal-Fuljett ta’ Tagħrif tal-mediċini l-oħra użati flimkien ma’ Rebetol qabel ma tibda t-trattament b’ mediċini flimkien ma’ din il-mediċina.

Tqala u treddigh

Jekk inti **tqila**, m’għandekx tiehu din il-mediċina. Din il-mediċina tista’ tagħmel ħsara kbira lit-tarbija fil-ġuf tiegħek (embriju).

Kemm pazjenti nisa kif ukoll pazjenti rġiel għandhom jieħdu **prekawzjonijiet speċjali** fl-attività sesswali tagħhom jekk ikun hemm xi possibbiltà li ssejh it-tqala:

- **Tfajla** jew **mara** ta’ età li tista’ toħroġ tqila:
Irid ikollok riżultat negattiv għat-test tat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 9 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Inti għandek tuża kontraċezzjoni effettiva matul it-trattament tiegħek u għal 9 xhur wara l-aħħar doża. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek.
- **Rġiel:**
M’għandux ikollok kuntatt sesswali ma’ mara li tkun tqila hliet jekk **tuża kondom**. Dan inaqqas il-possibbiltà li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara.
Jekk is-sieħba tiegħek mhux tqila bħalissa, iżda għandha età li tista’ toħroġ tqila, għandha tagħmel it-test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għal 6 xhur wara li tieqaf il-kura.
Int jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw mezz ta’ kontraċezzjoni effettiv fiż-żmien meta tkun qed tiehu Rebetol u għal 6 xhur wara li twaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni “Tiehu Rebetol”).

Jekk int mara li qed **tredda**, m’għandekx tiehu din il-mediċina. Waqqaf it-treddigh qabel tibda tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina ma taffettwax il-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni; madankollu, medicini ohra uzati flimkien ma' Rebetol jistghu jaffettwaw il-hila tieghek biex issuq jew thaddem magni. Ghalhekk m'ghandekx issuq jew thaddem magni jekk tghejja, titheddel, jew thossok konfuż minhabba din il-kura.

Rebetol fih benzyl alcohol (E 1519)

Din il-medicina fiha 0.5 mg ta' benzyl alcohol f'kull mL.

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tieghek ghal parir jekk ghandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistghu jakkumulaw fil-gisem tieghek u jistghu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*").

Rebetol fih propylene glycol (E 1520)

Din il-medicina fiha 100.3 mg propylene glycol f'kull mL.

Rebetol fih sodium

Din il-medicina fiha sa 23.8 mg sodium (il-komponent prinċipali tal-melh tat-tisjir / li jintuża mal-ikel) f'kull doża ta' kuljum. Dan huwa ekwivalenti ghal 1.19 % tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li ghandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

Rebetol fih sodium benzoate (E 211)

Din il-medicina fiha 1 mg sodium benzoate f'kull mL.

Rebetol fih sorbitol (E 420)

Din il-medicina fiha 142 mg sorbitol f'kull mL. Sorbitol huwa sors ta' fructose. Jekk it-tabib tieghek qallek li inti (jew it-tifel/tifla tieghek) ghandek intolleranza ghal xi tip ta' zokkor jew jekk ġejt iddijanostikat b'intolleranza ereditarja tal-fructose (HFI - *hereditary fructose intolerance*), disturb ġenetiku rari fejn persuna ma tistax tkisser il-fructose, kellem li tabib tieghek qabel ma inti (jew ibnek/bintek) tiehu jew tinghata din il-medicina.

Rebetol fih sucrose

Jekk it-tabib qallek li ghandek **intolleranza ghal ċerti tipi ta' zokkor**, ikkuntattja li tabib tieghek qabel tiehu din il-medicina. Sucrose jista' jagħmel ħsara lis-snien.

3. Kif ghandek tuża Rebetol

Informazzjoni ġenerali dwar kif tiehu din il-medicina:

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tieghek. Dejjem ghandek taċċerta ruhek mat-tabib jew mal-ispizjar tieghek jekk ikollok xi dubju.

Tihux aktar mid-doża rakkomandata u hu l-medicina għat-tul taż-żmien indikat fir-riċetta.

It-tabib tieghek jiddetermina d-doża korretta ta' din il-medicina bbażata fuq il-piż tieghek jew tat-tifel jew tifla li qed tiehu ħsieb.

Użu fit-tfal u l-adolxxenti L-ghoti tad-doži fi tfal li għandhom aktar minn 3 snin u adulxxenti jiddependi fuq kemm tiżen il-persuna u l-medicina li jkunu qed jintużaw flimkien. Id-doża rakkomandata ta' Rebetol mogħti flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b, qed tintwera fit-tabella t'hawn taht.

Rebetol soluzzjoni orali - Id-dożagġ tas-soltu li għandu jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b fit-tfal li għandhom aktar minn 3 snin u adolexxenti		
Jekk il-pazjent jżen daqstant kg	Kejjel u agħti din id-doża	
	Doża ta' filgħodu	Doża ta' filgħaxija
10-12	2 mL	2 mL
13-14	3 mL	2 mL
15-17	3 mL	3 mL
18-20	4 mL	3 mL
21-22	4 mL	4 mL
23-25	5 mL	4 mL
26-28	5 mL	5 mL
29-31	6 mL	5 mL
32-33	6 mL	6 mL
34-36	7 mL	6 mL
37-39	7 mL	7 mL
40-41	8 mL	7 mL
42-44	8 mL	8 mL
45-47	9 mL	8 mL

1. Kejjel:

Tista' tkejjel id-doża bis-siringa tad-dożagġ pprovduta.

Is-siringa tal-plastik tad-dożagġ hija magħmula minn żewġ partijiet, tubu opak, u bastun ta' planger abjad li jidhol f'dan it-tubu. Il-bastun hu mmarkat b'marki ta' 0.5 mL li jibdeu minn 1.5 mL (fil-parti ta' fuq nett tal-bastun) u jspicċaw b'10 mL.



A. Daħhal is-siringa tad-dożagġ bil-planger fil-flixxun tas-soluzzjoni orali Rebetol.



B. Fil-waqt li żżomm il-ponta fil-likwidu, iġbed il-bastun il-barra. Fil-waqt li s-soluzzjoni timla s-siringa, ara n-numri tal-bastun telgħin, bħall 1.5 mL, 2.0 mL, 2.5 mL eċċ.

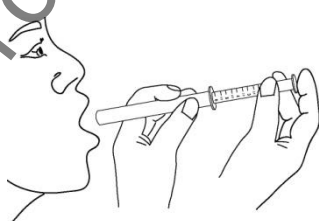
Ftakar: Jista' jkun li t-tabib tiegħek ikun bidel l-ammont skont l-aħħar riżultati tat-testijiet.

C. Ibqa' iġbed il-bastun sakemm tkun tista' taqra n-numru f'mL tad-doża li qed tkejjel.

D. Ohroġ is-siringa barra mill-flixxun u ara li jkun jidher in-numru tajjeb fil-qiegħ tas-siringa. Jekk għandek iżżejjed jew in-nieqes, erġa' pprova sakemm ikollok l-ammont tajjeb.

Ipprova thallix il-parti ta' barra tas-siringa tmiss ma' ġewwa ta' halqek.

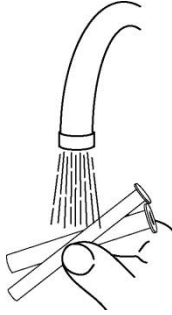
2. Agħtiha



Żomm is-siringa f'halqek u itfa' bil-mod id-doża f'halqek (jew f'halq il-pazjenti li qed tiehu ħsiebu) billi timbotta l-bastun.

Ibla' d-doża.

3. Lahlal



Jekk is-siringa tmiss mal-parti ta' gewwa ta' halqek, ahsilha bl-ilma qabel terga ddahhalha fil-flixkun.

Is-siringa ghandha tigi mahsula wara kull darba li tuza biex biex ma tehilx.

4 Kif tiehu l-medicina tieghek:

Hu jew aghti d-doza li kienet ordnata mill-halq filghodu u filghaxija, mal-ikel.

Ftakar: Din il-medicina tintuza flimkien ma' medicini ohra ghall-infezzjoni bil-vajrus tal-epatite C. Ghal taghrif shih accerta ruhek li taqra s-sezzjoni "Kif ghandek tuza" tal-Fuljett ta' Taghrif tal-medicini l-ohra uzati flimkien ma' Rebetol.

Jekk tiehu Rebetol aktar milli support

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek malajr kemm jista' jkun.

Jekk tinsa tiehu Rebetol

Hu/aghti d-doza maqbuza kemm jista' jkun malajr fl-istess gurnata. Jekk tkun ghaddiet gurnata shiha, iccekkja mat-tabib tieghek. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti ghal kull doza li tkun insejt tiehu.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicini ohra, din il-medicina uzata flimkien ma' medicini ohra tista' tikkawza effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Ghalkemm mhux l-effetti kollha mhux mixtieqa ghandhom mnejn isehhu, jekk isehhu dawn jista' jkollhom bzonn attenzjoni medika.

L-effetti sekondarji elenkati f'din is-sezzjoni gew osservati primarjament meta ribavirin intuza flimkien ma' prodotti li fihom interferon.

Irreferi wkoll ghall-fuljett ta' taghrif tal-medicini l-ohra li jintuza flimkien ma' ribavirin ghal informazzjoni dwar l-effetti sekondarji ta' dawk il-prodotti.

Ikkuntattja lit-tabib tieghek mill-ewwel jekk tinnota li xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji isehh waqt il-kura kombinata flimkien ma' medicini ohra:

- ugigh tas-sider jew soghla persistenti; tibdil fit-tahbit tal-qalb, thossok qed tintilef minn sensik
- konfuzjoni, thossok dipress; hsibijiet ta' suwicidju jew imgiba aggressiva, attentat ta' suwicidju, hsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' persuni ohra,
- sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiz,
- diffikulta' biex torqod, tahseb jew tikkoncentra,
- ugigh sever fl-istonku, purgar iswed jew qisu qatran, demm fil-purgar jew fl-awrina, ugigh fin-naha t'isfel tad-dahar jew fil-genbejn,
- ugigh jew diffikulta' biex tghaddi l-awrina,
- tinfarag hafna,
- ikollok temperatura gholja jew dehxi li jibded wara ftit gimghat minn meta bdiet il-kura,
- problemi tal-vista jew tas-smigh,
- raxx qawwi jew hmura.

Tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'din il-medicina flimkien ma' prodott interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti:

Effetti rrapportati b'mod komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jista' jikkawża għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofili (li jagħmilha aktar faċli li jaqbdur infezzjonijiet differenti),
- tnaqqis fl-attività tat-tirojde (li jista' jagħmlu għajjen, dipress, iżid is-sensittività tiegħek għall-kesha u sintomi oħrajn),
- thossok dipress jew irritabli, thoss l-istonku mhux floku, thossok ma tiflahx, tibdil fil-burdati, għajjen/a, problemi biex torqod jew biex tibqa' rieqed, infezzjoni virali, dgħufija,
- dijarea, sturdament, temperatura għolja, sintomi bħal tal-influwenza, uġiħ ta' ras, nuqqas jew żieda fl-aptit, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tul u piż), uġiħ fin-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite, (griżmejn misluhin), dehxi bi tregħid, uġiħ fil-istonku, rimettar
- ġilda xotta, jaqa' x-xagħar, irritazzjoni, ħakk, uġiħ fil-muskoli, wegħat tal-muskoli, uġiħ fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Effetti sekondarji rrapportati b'mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħaqqdu d-demm li jissejju plētlits (li jista' jwassal għal tbengil mix-xejn u fsada mingħajr raġuni),
- eċċess ta' trigliceridi fid-demm, eċċess ta' uric acid (bħal gotta) fid-demm, żieda fl-attività tat-tirojde (li tista' tikkawża nervi, nuqqas ta' tolleranza għas-sħana u għaraq żejjed, telf tal-piż, palpitazzjoni, tregħid),
- aġitazzjoni, rabja, imġieba aggressiva, disturbi fl-imġieba, tbat biex tikkonċentra, instabilità emozzjonali, telf mis-sensi, thossok anzuż jew nervuż, thoss il-bard, thossok konfuż, thossok ma tistax toqod, thossok bi nġhas, nuqqas ta' interess jew attenzjoni, tibdil fil-burdati, uġiħ, irqad batut, ħmar il-lejl, attentati ta' suwiċidju, tbat biex toroqod, ħolm mhux normali, xewqa li tweġġa lilek innifsek,
- infezzjonijiet bil-batterji, riħ komuni, infezzjonijiet tal-fungu, vista anormali, għajnejn xotti jew bi dmugh, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni jew uġiħ jew infezzjoni fl-għajnejn, bidla fit-togħma, bidliet fil-vuċi tiegħek, xofftejn jinqas, sogħla, ħanek iffjammat, tinfaġġ minn imnieħrek, irritazzjoni fl-imnieħer, uġiħ fil-ħalq, faringite (griżem misluhin), nifs mġaġġel, infezzjonijiet tan-nifs, xofftejn bil-qxur u qsim fit-truf tal-ħalq, qtugħ ta' nifs, sinużite, għatis, selhiet fil-ħalq, ilsien misluh, imnieħer inblukkat jew iqattar, uġiħ fil-griżem, uġiħ tas-sniem, ħofor fis-sniem, vertigo (thoss kollox idur bik), dgħufija,
- uġiħ fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb thabbat bil-qawwa), rata mġaġġla tal-qalb,
- funzjoni tal-fwied anormali,
- ittalla' mill-istonku, uġiħ fid-dahar, awrina fis-sodda, stitikezza, disturbi gastro-esofagali jew rettali, inkontinenza, żieda fl-aptit, infjammazzjoni tal-membrana tal-istonku u l-imsaren, taqlib tal-istonku, purgar maħlul,
- disturbi fl-awrina, infezzjoni fil-passaġġ tal-awrina,
- pirjid mestrwali diffiċli, irregolari, jew ma jigix, perjids mestrwali qawwija hafna u jdumu, disturbi tal-vaġina, infjammazzjoni tal-vaġina, uġiħ fit-testikli, żvilupp ta' xejriet maskili fil-ġisem,
- akne, tbengil, ekzema (ġilda iffjammata, ħamra, thokkok u xotta li tista' tkun b'feriti li jnixxu), żieda jew tnaqqis fis-sensittività biex thoss, żieda fl-għaraq, żieda fil-movimenti tal-muskoli, muskoli ibsin, uġiħ fid-dirgħajn jew riglejn, disturbi tad-dwiefer, sensazzjoni ta' tneħħim jew tingiż, ġilda pallida, raxx b'feriti mġhollijin u bi dbabar, idejn jirtogħdu, ħmura tal-ġilda jew disturbi tal-ġilda, ġilda titlef il-kulur, ġilda sensitiva għad-dawl, ferita fil-ġilda, nefha minħabba li jakkumula l-ilma żejjed, glandoli minfuħin (glandoli tal-limfa minfuħin), tregħid, tumor (mhux speċifikat).

Effetti sekondarji rrapportati b'mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- imġieba anormali, disturbi emozzjonali, biża, ħolm ikraħ,
- fsada tal-membrana mukuża li tiksi s-superfiċje ta' gewwa ta' tebqet il-għajn, vista mċajpra, theddil, nuqqas ta' tolleranza għad-dawl, ħakk fl-għajnejn, uġiħ fil-wiċċ, ħanek iffjammat,

- skumdità fis-sider, tbatija biex tiehu n-nifs, infezzjonijiet fil-pulmun, skumdità fl-immieher, pnemonja, tharhir,
- pressjoni baxxa tad-dem, fwiend imkabbar,
- ugiġh mestrwali,
- ħakk fiż-żona tal-anu (ħniex jew askaridi), raxx bi bżieġaq (ħruq ta’ Sant’ Antnin), tnaqqis fis-sensittività biex thoss, kontrazzjonijiet mhux volontarji tal-muskoli, ugiġh fil-ġilda, ġilda pallida, ġilda titqaxxar, ħmura, nefħa.

Adulti

Meta Rebetol jintuża flimkien ma’ sustanzi antivirali diretti:

Meta din il-medicina ntuzat flimkien ma’ medicini oħra biex titratta l-epatite C (imsejja wkoll sustanzi antivirali diretti) fi studji kliniċi fl-adulti, l-aktar effetti sekondarji rrappurtati b’ mod frekwenti assoċjati ma’ din il-medicina kienu anemija (għadd baxx ta’ ċelluli ħomor tad-dem), nawsja, rimettar, għeja, għeja kbira, insomnija (diffikultà biex torqod), sogħla, qutugh ta’ nifs, ħakk u raxx.

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin seħħew b’ din il-medicina flimkien ma’ prodott alfa interferon **fl-adulti iżda mhux fit-tfal:**

Effetti sekondarji rrappurtati b’ mod komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis f’ ċerti tipi ta’ ċelluli bojod tad-dem li jissejju lewkoċiti li jgħinu fil-ġlied kontra l-infezzjoni, zokkor żejjed fid-dem, calcium baxx fid-dem,
- telf tal-memorja, biki, fsada mill-ħanek, thossok ser tintilef minn sensik, rabja, indeboliment fil-memorja, disturb mentali,
- ħsejjes tal-qalb (ħsejjes anormali tat-thabbit tal-qalb), tbatija biex tiehu n-nifs, pressjoni baxxa jew għolja,
- vista mċajpra, tibdil fis-smiġh tiegħek, tisfir fil-widnejn, ugiġh fil-widnejn, nefħa, sensazzjoni ta’ ħruq fuq l-ilsien, tibdil fit-togħma, telf tat-togħma, ħalq xott, emigranja, sogħla fil-vojt, għatx,
- awrina anormali, tgħaddi aktar awrina mis-soltu,
- imsaren irritati, irritazzjoni tal-prostata, gass fl-imsaren (flatus),
- suffejra (ġilda safra),
- disturb tal-ovarji, ugiġh tas-sider, nuqqas ta’ interess fis-sess jew ma tkunx tista’ tagħmLu, problema fl-erezzjoni
- għamla tax-xagħar anormali, artrite, psorajizi, spażmu fil-muskoli, idejn u għekiesi mLaħħmin jew minfuhin, wiċċ minfuh, mixi mhux stabbli, indeboliment tal-ilma.

Effetti sekondarji rrappurtati b’ mod mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

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

Effetti sekondarji rrappurtati b’ mod rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- aċċessjoni (konvulsjoni),
- pnemonja,
- artrite reumatika,, problemi fil-kliewi,
- purgar skur jew bid-dem, ugiġh ta’ żaqq qawwi,
- sarkojdozi (marda li l-karatteristika tagħha hija deni persistenti, telf tal-piż, ugiġh fil-ġogi u nefħa, feriti fil-ġilda u glandoli minfuhin),
- vaskulite.

Effetti sekondarji rrappurtati b’ mod rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- suwiċidju,
- puplesija (każijiet ċerebrovaskulari).

Effetti sekondarji mhux magħrufin (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

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

L-attentat li tagħmel ħsara lilek innifsek kien rappurtat ukoll fl-adulti, tfal u adolexxenti.

Din il-medicina f'kombinazzjoni ma' prodott alfa interferon tista' tikkawża wkoll:

- anemija aplastika, aplażja pura taċ-ċelluli homor (kundizzjoni fejn il-gisem waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli homor tad-demm); dan jikkawża anemija severa, li s-sintomi tagħha 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,
- raxxijiet severi li jistgħu jkunu assoċjati ma' bżieġaq fil-ħalq, imnieher, għajnejn jew membrani mukużi oħrajn (eritema multiforme, sindrome ta' Stevens Johnson), nekrolisi tossika tal-epidermide (bżieġaq u tqaxxir tas-saff ta' fuq tal-ġilda).

L-effetti sekondarji oħra li ġejjin kienu rrappurtati wkoll bit-tahlita ta' din il-medicina u prodott alfa interferon:

- ħsibijiet anormali, tisma jew tara affarijiet li mhumiex preżenti, stat mentali mibdul, diżorjentament,
- angjoedima (nefha tal-idejn, saqajn, għekiesi, wiċċ, xufftejn, ħalq, jew griżem li jista' jikkawża diffikultà biex tibla' jew tieħu n-nifs),
- Sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (disturb awtoimmuni infjammatorju li jaffettwa l-għajnejn, il-ġilda u l-membrani tal-widnejn, mohħ u sinsla tad-dar),
- bronkokostrizzjoni u anafilassi (reazzjoni allergika severa li taffettwa l-gisem kollu), sogħla kontinwa,
- problemi fl-għajnejn inkluż ħsara fir-retina, sadd tal-arterja tar-retina, infjammazzjoni tan-nerv ottiku, nefha tal-għajnejn u tikek qishom tajjar (jiffurmaw dbabar bojod fuq ir-retina),
- erja addominali tintefah, hruq ta' stonku, tbatija fl-ippurgar jew uġiġħ waqt l-ipurgar,
- reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva akuta inkluż urtikarja (ħorriqija), tbenġil, uġiġħ qawwi f'xi driegħ jew riġel, uġiġħ f'sieq jew koxxa, telf tal-medda tal-moviment, ebusija, sarkojdożi (marda li l-karatteristika tagħha hija deni persistenti, telf tal-piż, uġiġħ fil-gogi u nefha, feriti fil-ġilda u glandoli minfuħin).

Din il-medicina flimkien ma' peginterferon alfa jew interferon alfa-2b tista' tikkawża wkoll:

- awrina skura, imħallba jew b'kulur anormali,
- tbat biex tieħu n-nifs, tibdil fil-mod kif tħabbat qalbek, uġiġħ f'sidrek, uġiġħ li jinżel ma' dirgħajk ix-xellugija, uġiġħ fil-mandibola,
- tintilef minn-sensik,
- telf tal-użu, telqa jew telf tas-saħħa tal-muskoli tal-wiċċ, titlef is-sensazzjoni li thoss,
- tintilef il-vista.

Int jew min jieħu ħsieb il-kura ta' saħtejk għandu jċempel lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti jkollok kwalunkwe minn dawn l-effetti sekondarji.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali inniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta

l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Rebetol

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

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar. Meta jkun infetħ il-flixkun, is-soluzzjoni orali tista' tintuża għal xahar 1.

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

Tużax din il-medicina mingħajr il-parir tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek jekk tinnota xi tibdil fid-dehra tas-soluzzjoni.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Rebetol

- Is-sustanza attiva hi ribavirin 40 mg/mL
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium citrate, citric acid, anhydrous, sodium benzoate (E 211), glycerol, sucrose, sorbitol liquid (crystallising) (E 420), propylene glycol (E 1520), ilma purifikat, toġhma naturali u artifiċjali ta' *bubble gum* li fiha benzyl alcohol (E 1519) u propylene glycol.

Kif jidher Rebetol u l-kontenut tal-pakkett

Din is-soluzzjoni hija ppakkjata fi flieksen tal-ħġieġ kannella fl-oranġjo tal-118-il mL li fihom 100 mL ta' soluzzjoni orali.

Hija pprovduta siringa ta' 10 mL għal dożaġ mill-ħalq sabiex tkejjel id-doża.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

Merck Sharp & Dohme Limited
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
L-Olanda

Manifattur:

Cenexi HSC
2, rue Louis Pasteur
14200 Hérouville-Saint-Clair
Franza

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 70 00

Italia

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

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati