

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Mylan 200 mg kapsuli ibsin

2. KOMPOŻIZZJONI KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula fiha 200 mg ta' ribavirin.

Eċċipjent b'effett magħruf: kull kapsula iebsa fiha 15 mg ta' lactose monohydrate. Għal-lista shiha ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Korp opak abjad li fuqu hemm stampat "riba/200" bl-aħdar u għatu opak abjad li fuqu hemm stampat "riba/200" bl-aħdar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ribavirin Mylan hu indikat għall-kura tal-virus tal-epatite Ċ kronika (HCV) u għandu jintuża biss bħala parti minn kors kombinat ma' interferon alfa-2b (fil-adulti, fi tfal (li għandhom 3 snin jew aktar) u fil-adolesxenti). Ribavirin mogħti waħdu m'għandux jintuża.

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

Jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SPC) ta' interferon alfa-2b għal informazzjoni dwar kif għandha tingħata riċetta għal dak il-prodott partikulari.

Pazjenti li qatt ma ġew ikkurati qabel

Pazjenti Adulti (li għandhom 18-il sena jew aktar): Ribavirin Mylan hu indikat, flimkien ma' interferon alfa-2b jew b'interferon alfa-2b, għall-kura ta' pazjenti adulti bit-tipi kollha ta' epatite Ċ kronika, hlief ġenotip 1, li ma kinux ikkurati fil-passat, mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied, b'alanine aminotransferase (ALT) għoli, li huma pożittivi għal HCV-RNA fis-serum (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti pedjatriċi (tfal b'età ta' 3 snin u akbar u adolesxenti): Ribavirin Mylan hu indikat, flimkien ma' kors b'interferon alfa-2b, għall-kura ta' tfal li għandhom 3 snin jew iżjed u adolesxenti, li għandhom it-tipi kollha ta' epatite Ċ kronika, li ma kinux ikkurati fil-passat, mingħajr dikompensazzjoni tal-fwied, li huma pożittivi għal HCV-RNA fis-serum. Meta wiehed jiddeċiedi li ma jipposponix il-kura sakemm il-persuna ssir adulta, hu importanti li jikkunsidra li t-terapija tista' tikkaguna inibizzjoni fit-tkabbir li tista' tkun irriversibbli f'xi pazjenti. Id-deċizzjoni dwar il-kura għandha ssir skont il-każ fuq bazi individwali (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li fihom il-kura ma rnexxietx fil-passat

Pazjenti adulti: Ribavirin Mylan hu indikat, flimkien ma' interferon alfa-2b, għall-kura ta' pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika, li fil-passat kienu rrispondew (bin-normalizzazzjoni tal-ALT fit-tmiem tal-kura) għal interferon alfa mogħti waħdu, iżda li rkadew sussegwentement.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura trid tinbeda u tiġi mmonitorjata minn tabib li għandu esperjenza fl-immaniġġjar ta' epatite Ċ kronika.

Ribavirin Mylan irid jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' interferon alfa-2b għall-preskrizzjoni ta' informazzjoni li tikkonċerna dak il-prodott b'mod partikolari.

Požoloġija

Id-doża ta' Ribavirin Mylan hi bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent (Tabella 1: Id-doża ta' Ribavirin Mylan ibbażata fuq il-piż tal-ġisem). Ribavirin Mylan għandu jittiehed mill-halq kuljum f'żewġ dożi diviżi (filghodu u filghaxija) mal-ikel.

Pazjenti adulti:

Ribavirin Mylan għandu jintuża flimkien jew ma' interferon alfa-2b (3 miljun unità Internazzjonali [MIU] tliet darbiet fil-ġimgħa).

Il-kors mogħti għandu jintgħażel ibbażat fuq is-sigurtà u l-effikaccja antiċipata tal-kura kombinata għal pazjent individwali (ara sezzjoni 5.1).

Tabella 1: Id-doża ta' Ribavirin Mylan ibbażata fuq il-piż tal-ġisem		
Piż tal-pazjent (kg)	Doża ta' Kuljum ta' Ribavirin Mylan	Numru ta' kapsuli ta' 200 mg
<65	800 mg	4 ^a
65 – 80	1,000 mg	5 ^b
81 - 105	1,200 mg	6 ^c
>105	1,400 mg	7 ^d

a: 2 filghodu, 2 filghaxija

b: 2 filghodu, 3 filghaxija

c: 3 filghodu, 3 filghaxija

d: 3 filghodu, 4 filghaxija

Ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b:

Ibbażat fuq ir-rizultati tal-provvi kliniċi, hu rakkomandat li l-pazjenti jiġu kkurati għal mill-inqas sitt xhur. Waqt daww il-provvi kliniċi li fihom il-pazjenti kienu kkurati għal sena, il-pazjenti li ma rnexxilhomx juru rispons viroloġiku wara sitt xhur ta' kura (HCV-RNA taħt il-limitu t'isfel ta' dak li jista' jiġi osservat) ma kinux mistennija li jsiru responders viroloġiċi sostnuti (HCV-RNA taħt il-limitu ta' dak li jista' jiġi osservat wara sitt xhur wara l-waqfien tal-kura).

Tul tal-żmien tal-kura – Pazjenti li qatt ma ġew ikkurati qabel

Ġenotipi Mhux 1: Id-deċizjoni biex il-kura tittawwal għal sena f'pazjenti li għandhom HCV-RNA negattiv wara sitt xhur ta' kura, għandha tiġi bbażata fuq fatturi pronjostiċi ohra (eż. età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging).

Tul ta' żmien tal-kura - Kura mill-Ġdid

- Il-kura għandha titkompla għal perjodu iehor ta' sitt xhur (i.e., total ta' sena) f'pazjenti li juru HCV-RNA negattiv wara sitt xhur ta' kura.
- **Ġenotipi Mhux 1:** Id-deċizjoni biex il-kura tittawwal għal sena f'pazjenti li għandhom HCV-RNA negattiv wara sitt xhur ta' kura, għandha tiġi bbażata fuq fatturi pronjostiċi ohra (eż. età ta' > 40 sena, sess maskili, fibrozi bridging).

Popolazzjoni pedjatrika:

Nota: Għal pazjenti li jiżnu <47 kg, jew li ma jistgħux jibilgħu kapsuli, ribavirin jinsab disponibbli bħala soluzzjoni orali, u din għandha tintuża jekk ikun xieraq.

Id-dożaġġ għal pazjenti tfal u adolexxenti jiġi stabbilit skont il-piż tal-ġisem għal Ribavirin Mylan u skont is-superfiċje tal-ġisem għal interferon alfa-2b.

Doża li għandha tingħata għat-terapija kombinata b'interferon alfa-2b f'pazjenti pedjatriki: Fi studji kliniċi li twettqu f'din il-popolazzjoni, ribavirin u interferon alfa-2b intużaw f'doži ta' 15 mg/kg/kuljum u 3 miljun unità internazzjonali (MIU/m² tliet darbiet fil-ġimgha rispettivament (**Tabella 2**).

Tabella 2: Id-doża pedjatrika ta' Ribavirin Mylan ibbażata fuq il-piż tal-ġisem meta tintuża fl-imken ma' interferon alfa-2b fit-tfal u l-adolexxenti		
Piż tal-pazjent (kg)	Doża ta' kuljum ta' Ribavirin	Numru ta' kapsuli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	3 kapsuli ^a
50 - 65	800 mg	4 kapsuli ^b
>65	Irreferi għat-tabella tad-dożaġġ fl-adulti (Tabella 1: Id-doża ta' Ribavirin Mylan ibbażata fuq il-piż tal-ġisem)	

^a1 filgħodu, 2 filgħaxija

^b2 filgħodu, 2 filgħaxija

It-tul ta' żmien fit-tfal u fl-adolexxenti

- Ġenotip 2 jew 3: It-tul ta' żmien rakkomandat tal-kura hu ta' 24 ġimgha.

Tibdil fid-doża għall-pazjenti kollha

Jekk reazzjonijiet avversi severi jew anormalitajiet tal-laboratorju jiżviluppaw waqt it-terapija b'Ribavirin Mylan u peginterferon alfa-2b u interferon alfa-2b, ibdel id-dożaġġi ta' kull prodott jekk ikun il-każ, sakemm ir-reazzjonijiet avversi jbattu. Ġew żviluppati linji gwida fi provi kliniċi għal tibdil fid-doża (ara Linji gwida għal tibdil fid-doża, **Tabella 3**). Billi l-osservanza ta' dawn il-linji gwida tista' tkun ta' importanza għar-risultat tat-terapija, id-doża għandha tinżamm kemm jista' jkun qrib tad-doża standard rakkomandata. Il-potenzjal negattiv tal-impatt ta' tnaqqis fid-doża ta' ribavirin fuq ir-risultati tal-effikaċja ma setax jiġi eskluż.

Tabella 3 : Linji gwida għall-tibdil fid-doża għal terapija kombinata bbażata fuq parametri tal-laboratorju			
<u>Valuri tal-Laboratorju:</u>	Naqqas id-doża ta' kuljum ta' Ribavirin Mylan biss (ara nota 1) jekk:	Naqqas id-doża ta' interferon alfa-2b biss (ara nota 2) jekk:	Waqqaf it-terapija kombinata meta l-valur tat-test t'hawn taht jiġi rrapportat:**:
Emoglobina	<10 g/dl	-	<8.5 g/dl
Pazjenti Adulti: Emoglobina f': pazjenti bi storja ta' mard kardijaku stabbli Tfal: mhux applikabbli (ara sezzjoni 4.4)	$\geq$ Tnaqqis ta' 2 g/dl fl-emoglobina matul kwalunkwe perjodu ta' 4 ġimgħat waqt il-kura (tnaqqis permanenti fid-doża)		<12 g/dl wara 4 ġimgħat ta' tnaqqis fid-doża
Lewkoċiti	-	$<1.5 \times 10^9/l$	$<1.0 \times 10^9/l$
Newtrofili	-	$<0.75 \times 10^9/l$	$<0.5 \times 10^9/l$
Plejtlets	-	Adulti $<50 \times 10^9/l$ Tfal $<70 \times 10^9/l$	Adulti $<20 \times 10^9/l$ Tfal $<30 \times 10^9/l$
Bilirubina – Diretta	-	-	$>2 \times \text{ULN}^{**}$
Bilirubina – Indiretta	$>5\text{mg/dl}$	-	Adulti $>4 \text{ mg/dl}$ Tfal $>5 \text{ mg/dl}$ (għal >4 ġimgħat)
Krejinina fis-serum	-	-	$>2.0 \text{ mg/dl}$
Tneħħija tal-Krejinina	-	-	Waqqaf Ribavirin Mylan jekk $\text{CrCl} < 50 \text{ ml/minuta}$
Alanine aminotransferase (ALT) jew Aspartate aminotransferase (AST)	-	-	2 x linja bażi u $>10 \times \text{ULN}^{**}$ jew 2 x linja bażi u $>10 \times \text{ULN}^{*}$

* Limitu ta' fuq tan-normal

** Irreferi għall-SmPC għal interferon alfa-2b għal tagħrif dwar tibdil u twaqqif tad-doża

Nota 1: F'pazjenti adulti, l-1^{el} tnaqqis fid-doża ta' Ribavirin Mylan hu ta' 200 mg/kuljum (ħlief f'pazjenti li jkunu qed jirċievu 1,400 mg, it-tnaqqis fid-doża għandu jkun ta' 400 mg/kuljum). Jekk meħtieġ, it-2ni tnaqqis fid-doża ta' Ribavirin Mylan hu ta' 200 mg/kuljum addizzjonali. Il-pazjenti li d-doża tagħhom ta' Ribavirin Mylan tinnaqqas għal 600 mg/kuljum, jirċievu kapsula waħda ta' 200 mg filgħodu u żewġ kapsuli ta' 200 mg filgħadja.
F'pazjenti tal-adolesxenti kkurati b'Ribavirin Mylan flimkien ma' interferon alfa-2b, naqqas id-doża ta' Ribavirin Mylan għal 7.5 mg/kg/kuljum.

Nota 2: F'pazjenti adulti u tfal u adolesxenti kkurati b'Ribavirin Mylan flimkien ma' interferon alfa-2b, naqqas id-doża ta' interferon alfa-2b b'nofs doża.

Popolazzjonijiet speċjali

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi: Il-farmakokinetika ta' ribavirin tinbidel f'pazjenti b'disfunzjoni tal-kliwi minhabba t-tnaqqis tat-tneħħija apparenti tal-krejinina f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, hu rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi evalwata fil-pazjenti kollha qabel jinbeda Ribavirin Mylan. Pazjenti bi tneħħija tal-krejinina ta' $< 50 \text{ ml/minuta}$ m'għandhomx jiġu kkurati b'Ribavirin Mylan (ara sezzjoni 4.3). Persuni b'indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa fir-rigward tal-iżvilupp ta' anemija. Jekk il-krejinina fis-serum titla' għal $> 2 \text{ mg/dl}$ (**Tabella 3**), Ribavirin Mylan u interferon alfa-2b għandhom jitwaqqfu.

L-użu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied: Ma tidher l-ebda interazzjoni farmakokinetika bejn ribavirin u l-funzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, l-ebda aġġustament fid-doża ta' Ribavirin Mylan mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied. L-użu ta' ribavirin hu kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment sever tal-fwied jew b'ċirrozi mhux kumpensata (ara sezzjoni 4.3).

L-użu f'pazjenti anzjani (≥ 65 sena): Ma jidher li hemm xi effetti sinifikanti konness mal-età fuq il-farmakokinetika ta' ribavirin. Madankollu, bħal fil-każ ta' pazjenti iżgħar, il-funzjoni tal-kliwi għandha tiġi stabbilita qabel ma jingħata Ribavirin Mylan (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika (pazjenti taħt it-18-il sena): Ribavirin Mylan jista' jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b fit-tfal li għandhom 3 snin jew aktar, u fl-adolesxenti. L-għażla tal-formulazzjoni mibbażata fuq il-karatteristiċi individwali tal-pazjent (ara sezzjoni 4.1). Is-sigurtà u l-effettività ta' Ribavirin Mylan ma' pegylated interferon jew forom oħra ta' interferon (i.e. mhux alfa-2b) f'dawn il-pazjenti ma kinux evalwati.

Pazjenti li huma infettati wkoll bi-HCV/HIV: Pazjenti li jkunu qed jieħdu kura b'NRTI flimkien ma' ribavirin u interferon alfa-2b, jistgħu jkunu f'riskju miżjud ta' tossiċità mitokondrijali, aċidożi lattika u dikumpensazzjoni tal-fwied (ara sezzjoni 4.4). Jekk jogħġbok irreferi wkoll għall-informazzjoni rilevanti tal-prodott għal prodotti mediċinali antiretrovirali.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal xi sustanza mhux attivi.
- Nisa waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.4, 4.6 u 5.3). Ribavirin Mylan m'għandux jinbeda qabel ma jinkiseb rapport ta' riżultat negattiv għat-test tat-tqala eżatt qabel tinbeda t-terapija.
- Treddigh.
- Meta għa kien hemm mard kardjaku serju, li jinkludi mard kardjaku instabbli jew mhux ikkontrollat, fis-sitt xhur ta' qabel (ara sezzjoni 4.4).
- Pazjenti li jsofru minn kundizzjonijiet mediċi severi u li jgħajfu
- Pazjenti b'insuffiċjenza kronika tal-kliwi, b'rata ta' < 50 ml/minuta li biha titneħħa l-kreatinina u/jew fuq magni tad-dijalizi tad-demmi.
- F'każi ta' indeboliment sever tal-fwied (Klassifikazzjoni Child-Pugh B jew C) jew ċirrozi tal-fwied mhux ikkumpensata.
- Mard tad-demmi (eż., talassimja, anemija tat-tip sickle cell)

Il-bidu tal-użu ta' peginterferon alfa-2b hu kontraindikata f'pazjenti b'HCV/HIV b'ċirrozi u punteġġ Child-Pugh ta' ≥ 6.

Tfal u adolesxenti.

- Jekk ikun hemm, jew xi darba kien hemm kundizzjoni psikjatrika severa, l-aktar f'każ ta' dipressjoni severa, ħsibijiet ta' suwiċidju, jew tentattivi ta' suwiċidju.

Minhabba l-għali flimkien ta' interferon alfa-2b:

- Epatite awtoimmuni; jew jekk xi darba kien hemm mard awtoimmuni.

4.4 Wissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Sistema Psikjatrika u Sistema Nervuża Ċentrali (CNS):

Effetti severi tas-CNS, l-aktar dipressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju jew tentattivi ta' suwiċidju deħru f'xi pazjenti waqt l-użu b'terapija kombinata b'ribavirin ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b, u anki wara li titwaqqaf il-kura u fil-perijodu ta' 6-xhur ta' wara. Fost tfal u adolesxenti, kkurati b'ribavirin kombinat ma' interferon alfa-2b, każijiet ta' fissazzjoni jew tentattivi ta' suwiċidju kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti milli f'pazjenti adulti (2.4 % kontra 1 %) waqt il-kura u waqt il-perijodu ta' 6-xhur ta' wara l-kura. Bħalma għara f'pazjenti adulti, tfal u adolesxenti kellhom reazzjonijiet avversi psikjatriċi oħra (eż dipressjoni, burdati emozzjonali u hedla). Effetti CNS oħra li jinkludu atteggjament aggressiv (xi drabi kontra individwi oħra, bħal ħsibijiet dwar omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali deħru b'alfa interferons. Il-pazjenti għandhom

ikunu monitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' mard psikjatriku. Jekk jidhru dan it-tip ta' sintomi, it-tabib li qed jordna l-mediċini għandu jżomm f'rasu kemm jistgħu jkunu serji dawn l-effetti mhux mixtieqa, u għandu jittqies il-bżonn għall-manigġjar terapewtiku xieraq. Jekk sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għall-agħar, jew jinstab li hemm fissazzjoni ta' suwiċidju, huwa rrakkomandat li l-kura b' ribavirin u peginterferon alfa-2b jew b'interferon alfa-2b titwaqqaf, u l-pazjent jibqa taħt osservazzjoni, u jkun hemm support psikjatriku xieraq.

Pazjenti li jkollhom, jew xi darba kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi serji: Jekk ikun meqjus li meħtieġ tinbada kura b' ribavirin ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b f'pazjenti adulti li jkollhom jew xi darba kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi, din għandha tinbada biss wara li jkun gie żgurat li l-kundizzjoni psikjatrika giet dijanjostikata u kkontrollata b'terapija xierqa għall-individwu. L-użu ta' ribavirin u interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti li jkollhom jew xi darba kellhom kundizzjonijiet psikjatriċi severi huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw minn sustanzi:

Pazjenti infettati b'HCV li jkollhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi (alkohol, cannabis, eċċ) ikunu f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew li disturb psikjatriċi eżistenti minn qabel jaggravaw meta jiġu kkurati b'alpha interferon. Jekk kura b'alpha interferon titqies bħala meħtieġa f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' ko-morbiditajiet psikjatriċi u l-potenzjal għal użu ta' sustanzi oħra għandu jiġi stmat bir-reqqa u mmanigġjat b'mod xieraq qabel ma tinbada t-terapija. Jekk ikun meħtieġ, għandu jiġi kkunsidrat affront inter-dixiplinarju li jinkludi professjonist fil-kura tas-saħħa mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegu lil pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li tkun twaqqfet il-kura. Huwa rrakkomandat intervent bikri għal disturbi psikjatriċi u użu ta' sustanzi li jiffaċċaw mill-ġdid jew li jiżviluppaw.

Popolazzjoni pedjatrika: Tkabbir u żvilupp:

Waqt il-kors ta' terapija kombinata b'interferon (standard u pegilat)/ribavirin li dam sa' 48 ġimġha f'pazjenti ta' etajiet minn 3 sa' 17-il sena, telf ta' piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni. Dejta fit-tul disponibbli fi tfal ikkurati bit-terapija kombinata ta' pegylated interferon/ribavirin tindika dewmien sostanzjali tat-tkabbir. Tnejn u tletin fil-mija (30/94) tal-individwi wrew tnaqqis ta' > 15 percentile fil-percentile tat-tul skont l-età 5 snin wara t-testija tat-terapija (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Id-dejta fuq żmien itwal li hemm dwar tal-ikkurati bit-taħlita kombinata b'interferon/ribavirin standard jindikaw ukoll li jkun hemm tardjar sostanzjali fir-rata ta' tkabbir (> 15 perċentwali tnaqqis fil-perċentwali tat-tul meta mqabbel mal-linja bażi) f'21% (n=20) tat-tfal minkejja li kienu ilhom aktar minn 5 snin li tnehhew minn fuq il-kura. It-tul finali fl-adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew jkollhom tnaqqis fit-tul ta' > 15 percentile, 10 sa 12-il sena snin wara t-tmim tal-kura.

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

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

- Huwa importanti li jkun ikkunsidrat li l-kura kombinata ikkawżat inibizzjoni tat-tkabbir li r-riżultat f'tul imnaqqas f'xi pazjenti.
- Ir-riskju għandu jintiżen mal-karatteristiċi tal-marda tat-tifel/tifla, bħal indikazzjoni li l-marda qed tavvanza (l-aktar fibrozi), mard iehor li jista' jkollu effett negattiv fuq l-avvanz tal-marda (bħal ko-infezzjoni bl-HIV), kif ukoll fatturi ta' pronjożi fuq ir-rispons, (ġenotip ta' l-HCV u viral load).

Kull meta jkun possibli it-tifel/tifla għandhom jiġu kkurati wara l-qabża tat-tkabbir tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. Għalkemm id-dejta hi limitata, ma giet osservata l-ebda evidenza ta' effetti fit-tul fuq il-maturità sesswali fl-istudju follow-up ta' 5 snin.

Skont ir-riżultati ta' studji kliniċi, l-użu ta' ribavirin bħala monoterapija mhuwiex effettiv u ribavirin m'għandux jintuża wahdu. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' din it-taħlita kienet stabbilita biss bl-użu tal-

kapsuli ta' ribavirin flimkien mas-soluzzjoni għall-injezzjoni ta' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b.

Il-pazjenti kollha fl-istudji dwar l-epatite C kronika kellhom bijopsija tal-fwied qabel ma dahl u fl-istudju, imma f'ċerti każijiet (i.e. pazjenti b'genotip 2 u 3), il-kura tista' ssir minghajr konfermazzjoni istoloġika. Il-linji gwida kurrenti tal-kura għandhom ikunu kkonsultati biex ikun stabbilit jekk il-bijopsija tal-fwied hijiex meħtieġa qabel ma tinbeda l-kura.

Emolizi: Tnaqqis fil-livelli ta' l-emoglobina għal < 10 g/dl kien osservat f'sa 14 % tal-pazjenti adulti u f'7 % ta' tfal u adolexxenti kkurati b' ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi kliniċi. Għalkemm ribavirin m'għandu l-ebda effetti kardjovaskulari diretti, anemija assoċjata ma' ribavirin tista' tirriżulta f'deterjorament tal-funzjoni kardijaka, jew it-taħrix tas-sintomi ta' mard koronarju, jew it-tnejn. Għalhekk, Ribavirin Mylan għandu jkun mogħti b'attenzjoni lill-pazjenti li għandhom mard kardijaku (ara sezzjoni 4.3). L-istat kardijaku għandu jkun eżaminat qabel u jindaba 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 miokardijaku, u/jew irregolaritajiet fit-taħbit tal-qalb preżenti jew fil-passat, għandhom ikunu osservati mill-qrib. Hu rrakkomandar li daww il-pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jgħoddu minn qabel jittiehdu 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 tgħarif dwar tfal u adolexxenti li xi darba kellhom mard kardijaku.

Sensittività eċċessiva akuta: Jekk tiżvillupa reazzjoni minnha sensittività eċċessiva akuta (eż., urtikarja, angoedema, jingħalqu l-bronki, anafilassi), Ribavirin Mylan għandu jitwaqqaf minnufih u tinbeda terapija medika xierqa. F'każijiet ta' raxx tal-gilda momentarju m'hemmx għalfejn titwaqqaf il-kura.

Tibdil fl-għajnejn: Ribavirin jintuża f'kun flimkien ma' alfa interferons. Retinopatija, inkluzi emorraġiji retinali, tnixxijiet mir-retina, papillo-edema, newropatija ottika u sadta ta' l-arterja jew vena tar-retina li tista' twassal għat-telf tal-vista kienu rrapportati f'xi każijiet b'terapija kkombinata ma' alfa interferons. Il-pazjenti kollha għandu jkollhom eżami tal-għajnejn fil-bidu. Kwalunkwe pazjent li jilmonta minn tnaqqis jew telf tal-vista għandu jiġi eżaminat bir-reqqa minnufih. Pazjenti li jkollhom disturbi tal-għajnejn minn qabel (eż dijabete jew retinopatija ta' sensittività eċċessiva) għandu jkollhom eżamiji tal-għajnejn waqt terapija kkombinata b'alfa interferons. it-terapija kkombinata b'alfa interferons għandha titwaqqaf f'pazjenti li jkollhom disturbi godda tal-għajnejn jew li jaggravaw.

Funzjoni tal-fwied: Kwalunkwe pazjent li jiżviluppa anormalitajiet sinifikanti fil-funzjoni tal-fwied waqt il-kura għandu jkun osservat mill-qrib. Waqqaf il-kura f'daww il-pazjenti li jkollhom dewmien fil-markers tal-koagulazzjoni tad-demem li jista' jindika nuqqas ta' kumpens tal-fwied.

Potenzjal li taggrava l-immunosoppressjoni: Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun kienu rrapportati li jsehhu fi żmien 3 sa 7 ġimgħat wara l-ghoti ta' peginterferon u ribavirin 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 reggħetx sehhiet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kull waħda mill-kura wahedha (ara sezzjoni 4.5).

Aktar monitoraġġ tat-tirojde speċifikament fit-tfal u adolexxenti:

Madwar 12 % sa 21 % tat-tfal ikkurati b'terapija kombinata b' ribavirin u interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat) żviluppaw zieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH). Madwar 4 % ohra kellhom tnaqqis mumentanju taht il-limitu ta' taht tan-normali. Qabel tinbeda t-terapija b'interferon alfa-2b, il-livelli tat-TSH għandhom jiġu evalwati u kwalunkwe anormalità tat-tirojde li tinstab f'dak iż-żmien għandha tigi ikkurata b'terapija konvenzjonali. Terapija b'interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat)

tista' tinbeda jekk il-livelli ta' TSH ikunu jistghu jinżammu fil-medda normali permezz tal-medikazzjoni. Funzjoni hazina tat-tirojde waqt il-kura b' ribavirin u interferon alfa-2b u waqt il-kura b' ribavirin u peginterferon alfa-2b kienet osservata. Jekk jinsabu anormalitajiet tat-tirojde, l-istat tat-tirojde tal-pazjent għandu jiġi evalwat u ikkurat hekk kif ikun klinikament xieraq. Tfal u adolexxenti għandhom jiġu monitorati kull 3 xhur għal evidenza ta' funzjoni hazina tat-tirojde (eż. TSH).

Infezzjoni fl-istess hin b'HCV/HIV

Tossiċità mitokondrijali u aċidozi lattika:

Għandha tingħata attenzjoni lill-pazjenti pożittivi għall-HIV li huma ko-infettati bl-HCV li qed jirċievu kura bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u l-kura assoċjata interferon alfa-2b/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għall-HIV li qed jirċievu reġimen b'NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni il-markers tat-tossiċità mitokondrijali u aċidozi lattika meta jingħata ribavirin. L-aktar:

- l-użu ta' Ribavirin Mylan flimkien ma' didanosine mhuwiex irrakkomandat minhabba riskju ta' tossiċità mitokondrijali (ara sezzjoni 4.5).
- l-użu ta' Ribavirin Mylan ma' stavudine għandu jiġi evitat sabiex ir-riskju ta' tossiċità mitokondrijali miż-żewġ mediċini f'daqqa jkun limitat.

Pazjenti nfettati fl-istess hin HCV/HIV li jkollhom ċirrozi fi stat avanzat:

Pazjenti infettati fl-istess hin li jkollhom ċirrozi avanzata u li jkunu qed jirċievu terapija kontra r-retrovajrus attiva hafna (HAART) jista' jkollhom riskju akbar ta' dikumpens tal-fwied u mewt. Iż-żieda ta' trattament b'interferoni alpha wahdu jew f'taħlita ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti. Fatturi mal-linja bażi oħrajn f'pazjenti infettati fl-istess hin li jistghu jkunu assoċjati ma' riskju akbar ta' dikumpens epatiku jinkludu kura b'didanosine u livell għoli ta' bilirubin fis-serum.

Pazjenti nfettati fl-istess hin li qed jirċievu kemm kura antiretrovirali (ARV) kif ukoll kura kontra l-epatite għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib, u tiġi kkalukata l-iskala Child-Pugh tagħhom waqt il-kura. Pazjenti li javanzaw għal nuqqas ta' kumpens epatiku għandu jkollhom il-kura tagħhom kontra l-epatite mwaqqfa mill-ewwel u l-kura ARV terġa tiġi evalwata mill-ġdid.

Anormalitajiet fid-demem f'pazjenti li jkollhom fl-istess hin HCV/HIV:

F'pazjenti li jkollhom fl-istess hin HCV/HIV li jkunu qed jirċievu kura bi peginterferon alfa-2b/ribavirin u HAART jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw anormalitajiet ematoloġiċi (bħal newtropenja, tromboċitopenja u anemija) meta mqabbla ma' pazjenti nfettati b'HCV biss. Għalkemm il-biċċa l-kbira jistghu jkunu mmanegġjati bi tnaqqis fid-doża, monitoraġġ mill-qrib ta' parametri ematoloġiċi għandu jsir f'dan il-grupp ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.2 u hawn taħt "Testijiet tal-Laboratorju" u sezzjoni 4.8).

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

Pazjenti b'għadd baxx ta' CD4:

F'pazjenti li jkollhom fl-istess hin HCV/HIV, dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà (N=25) huma disponibbli f'individwi b'għadd tas-CD4 anqas minn 200 cellula/ μ l. Għalhekk wiehed għandu joqgħod attent meta jkunu qed jiġu kkurati pazjenti b'għadd tas-CD4 baxx.

Jekk joġġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittiehdu fl-istess hin ma' terapija HCV għall-gharfien u manigġjar tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-potenzjal li jista' jkun hemm tossiċitajiet simili meta jingħataw flimkien ribavirin u peginterferon alfa-2b.

Mard tas-snien u tal-halq: Mard tas-snien u tal-halq li minhabba fih jistghu jaqgħu is-snien, kien rrappurtat f'pazjenti li kienu qed jieħdu terapija kombinata b' ribavirin u peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b. Minbarra hekk, halq xott jista' jgħamel hsara lis-snien u l-membrani tal-mukoza fil-halq waqt kura kombinata fit-tul b' ribavirin u peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jkollhom snienhom eżaminati b'mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistghu jirrimettu. Jekk jiġri hekk, għandhom jaħslu halqhom wara.

- Emoglobina Adulti: ≥ 12 g/dl (nisa); ≥ 13 g/dl (irgiel)
Tfal u adoloxxenti: ≥ 11 g/dl (bniet); ≥ 12 g/dl (subien)
- Plejtllets $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- Ghadd tan-Newtrofilu $\geq 1,500/\text{mm}^3$

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

L-użu f'pazjenti b'mard ereditariju rari: Kull kapsula fiha 15 mg laccase. Pazjenti bi problemi ereditariji rari ta' intolleranza ghal galactose, id-defiċjenza ta' Lapp Lactase jew assorbiment hażin ta' glucose/galactose m'għandhomx jiehdu din il-medicina.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Permezz ta' effett inibitorju taq inosine monophosphate dehydrogenase, ribavirin jista' jfixkel il-metaboliżmu ta' azathioprine u possibbilment iwassal ghall-akkumulazzjoni ta' 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTHMP), li kienet assoċjata ma' majelotossicità f'pazienti kkurati b'azathioprine. L-użu ta' peginterferon alfa pegilati u ribavirin flimkien ma' azathioprine għandu jiġi evitat. F'każijiet individwali fejn il-benefiċċju ta' l-għoti ta' ribavirin flimkien ma' azathioprine jiġġustifika r-riskju potenzjali, l-użu 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-medicini għandha titwaggaq (ara sezzjoni 4.4).

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

10

Analogi tan-Nuklejosajd: L-użu ta' l-analogi tan-nuklejosajd wahidhom jew flimkien ma' nuklejosidi ohra, irrizulta f'aċidożi lattika. Farmakoloġikament, ribavirin iżid il-metaboli fosforilati tan-nuklejosajd tal-purina *in vitro*. Din l-attività tista' twassal għar-riskju akbar ta' aċidożi lattika kkaġunata minn analogi tan-nuklejosajd tal-purina (eż. didanosine jew abacavir). L-użu fl-istess hin ta' Ribavirin Mylan u didanosine mhux irrakkomandat. Rapporti ta' tossiċità mitokondrijali, l-aktar aċidożi lattika u pankreatite, ftit minnhom fatali, kienu rrapportati (ara sezzjoni 4.4). Kien irrapportat li l-anemija hraxet minhabba ribavirin meta zidovudine ikun parti mill-kors li jintuża għall-kura ta' l-HIV għalkemm il-mekkanizmu eżatt għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' ribavirin 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* għat ribavirin) wara l-waqfien tat-terapija b'Ribavirin Mylan minhabba l-*half-life* twil (ara sezzjoni 5.2).

M'hemm l-ebda evidenza li ribavirin jagħmel xi interazzjoni ma' l-impedituri li m'għandhiex nuklejosidi tar-reverse transcriptase jew impedituri protease.

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

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

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

Pazjenti irġiel u nisa jien tagħhom: Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata fis-sieħba ta' pazjenti irġiel li jkunu qed jiehdu Ribavirin Mylan (ara sezzjonijiet 4.3 u 5.3). Ribavirin jakkumula fiċ-ċelluli u jitneħħa mill-ġisem bil-mod hafna. Mhux magħruf jekk dak ir-ribavirin li jinsab fl-isperma jeżerjita l-effetti teratoġeniċi jew dawk tossiċi fuq il-ġeni fuq l-embriju/fetu tal-bniedem. Għalkemm magħrif minn madwar 300 tqala b'missirijiet li ġew esposti għal ribavirin li kienu segwiti b'mod prosettiv, ma wrewx żieda fir-riskji ta' malformazzjonijiet meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali, jew xi forma ta' malformazzjoni ohra, il-pazjenti rġiel jew is-sieħba tagħhom nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex jużaw kontraċettivi effettivi waqt il-kura b'Ribavirin Mylan u sa seba' xhur wara l-kura. Irġiel li s-sieħba tagħhom hargu tqal għandhom jingħataw iSTRUZZJONIJET sabiex jużaw kondom biex inaqqsu kemm jista' jkun ir-riskjuli jgħaddu ribavirin lis-sieħba.

Tqala:

L-użu ta' Ribavirin Mylan huwa kontra-indikat waqt it-tqala.

Treddigh:

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

Fertilità:

Informazzjoni ta' qabel l-użu kliniku:

- Fertilità: Fi studji fuq annimali, ribavirin ghamel effetti reversibbli fuq l-ispermatogenesi (ara sezzjoni 5.3).
- Teratogeniċità: Possibbiltà ta' effetti teratogeniċi u/jew fatali għall-embriju intwerew għal ribavirin fl-ispeċi ta' annimali kollha li fuqhom saru studji xierqa, b'dożi baxxi sa' frazzjoni ekwivalenti għall wahda f'għoxrin tad-doża rrakkomandata fil-bniedem (ara sezzjoni 5.3).
- Effett tossiku fuq il-ġeni: Ribavirin jikkawża effett tossiku fuq il-ġeni (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ribavirin Mylan l m'ghandu l-ebda effett, jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thadden magni; madankollu, peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b użati flimkien għandu mnejn ikollhom effett. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw gheja kbira, hedla, jew konfużjoni waqt il-kura għandhom ikunu avvati biex jevitaw li jsuq jew li jhaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Pazjenti adulti:

Is-sigurtà ta' ribavirin hija evalwata minn informazzjoni minn erba' studji klinici f'pazjenti li ma kellhom l-ebda esponiment għal interferon qabel (pazjenti *naïve* b'interferon); żewġ provi studjaw ribavirin kapsuli flimkien ma' interferon alfa-2b, f'żewġ provi sar studju ta' ribavirin kapsuli flimkien ma' peginterferon alfa-2b.

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

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 4** huma bbazati fuq esperjenza minn provi klinici f'pazjenti adulti *naïve* ikkurati għal sena u użu ta' wara t-tqeghid fis-suq. Ċertu numru ta' reazzjonijiet avversi, ġeneralment marbuta ma' terapija b'interferon iżda li kienu rrapportati fil-kuntest tat-terapija b'epatite C (flimkien ma' ribavirin) huma ukoll minn **Tabella 4**. Minbarra hekk, irreferi għall-SPC's ta' peginterferon alfa-2b u interferon alfa-2b għar-reazzjonijiet avversi li jistgħu jiġu attribwiti għal monoterapija b'interferoni. Fost il-klassijiet tas-sistema ta' l-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 (ma tistax issir minn mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skont kemm huma serji, l-ewwel l-aktar serji.

Tabella 4 Reazzjonijiet avversi rrapportati waqt provi klinici jew wara l-użu ta' wara t-tqeghid fis-suq ta' ribavirin ma' interferon alfa-2b pegilat jew interferon alfa-2b.	
Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjonijiet virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni bil-batteri (inkluża sepsi), infezzjoni bil-fungu, influwenza, infezzjoni tal-passaġġ tan-nifs, bronkite, herpes simplex, sinusite, otitis media, flissjoni, infezzjoni fil-passaġġ ta' l-awrina
Nhux komuni:	Infezzjoni fis-sit ta' l-injezzjoni, infezzjoni fil-passaġġ ta' l-awrina
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, newtopenja

Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Rari ħafna:	Anemija aplastika*
Mhux magħruf:	Aplazja pura taċ-ċelluli ħomor, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombocitika
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Sensittività eċċessiva għal mediċina
Rari:	Sarkojdozi*, artrite reumatika (toħroġ mill-ġdid jew taggrava)
Mhux magħruf:	Sindrome ta' Vogt-Koyanagi-Harada, lupus erythematosus sistemiku, vaskulite, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva inkluża urtikarja, anġjo-edema, 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, ipertriglicemidimja*
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, ansjetà, ħafna emozzjonali, insomnja
Komuni:	Ħsbijiet ta' suwiċidju, psikozi, imġieba aggressiva, konfużjoni, agitażzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, imġieba anormali, nervożità, disturbi ta' l-irqad, tnaqqis fil-libido, apatija, ħolma anormali, biki
Mhux komuni:	Attentazzjoni ta' suwiċidju, attakk ta' paniku, alluċinazzjoni
Rari:	Disturbi bipolari*
Rari ħafna:	Suwiċidju*
Mhux magħruf:	Ħsbijiet dwar omiċidju*, manija*, bidla fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Uġieħ ta' ras, sturdament, ħalq xott, konċentrazzjoni tiddgħajjef
Komuni:	Amnesija, tixkil fil-memorja, sinkope, emigranja, ataksja, paraesteżija, disfonija, telf tat-togħma, ipoesteżija, iperesteżija, ipertonja, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, tregħid, diġewżja
Mhux komuni:	Newropatija, newropatija periferali
Rari:	Aċċessjoni (konvulżjoni)*
Rari ħafna:	Emorraġija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polinewropatija*
Mhux magħruf:	Paraliżi tal-wieċċ, mononwropatiji
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Disturbi tal-vista, vista imċajpra, kongunktivite, irritazzjoni fl-ġhajn, uġieħ fl-ġhajnejn, vista anormali, disturbi fil-glandola tad-dmugħ, ġhajn xotta
Rari:	Emorraġiji tar-retina*, retinopatiji (inkluża edema makulari)*, sadda ta' l-arterja tar-retina*, sadda tal-vina tar-retina*, newrite ottika*, papillo-edema*, telf ta' l-akutezza tal-vista jew tal-medda viżiva*, tnixxijiet mir-retina
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo, smiġh jġhzien/jintilef, tinnitus, uġieħ fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjonijiet, takikardija

Mhux komuni:	Infart mijokardijaku
Rari:	Kardjomijopatija, aritmija*
Rari hafna:	Iskemija kardijaka*
Mhux maghruf:	Effuzjoni fil-perikardju*, perikardjite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni gholja, fwawar
Rari:	Vaskulite
Rari hafna:	Iskemija periferika*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna:	Dispneja, soghla
Komuni:	Epistassi, disturb respiratorju, kongestjoni fil-passaġġ tan-nifs, kongestjoni tas-sinus, kongestjoni nażali, rinorrea, zieda fil-parti ta' fuq tal-passaġġ tan-nifs, uġiġh fil-fwamġi u fil-laringi, soghla fil-vojt
Rari hafna:	Infiltrati pulmonari*, pneumonite*, pneumonite fl-interstizzju*
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, rimettar, dardir, uġiġh ta' zaqq
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, ulċera fil-halq, kolite, uġiġh ta' zaqq fil-kwadrant ta' fuq ta' naha tal-lemin, dispepsja, ittella' mill-istonku*, glossite, kejlite, nefha addominali, fsada fil-hanek, ġiġiġi ta' purgar maħlul, disturbi fis-snien, stitikezza, gass fl-istonku
Mhux komuni:	Pankreatite, uġiġh fil-halq
Rari:	Kolite iskemika
Rari hafna:	Kolite ulċerattiva*
Mhux maghruf:	Disturbi paradentali, disturbi fis-snien, pigmentazzjoni fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Fwied kbir, suffejra, iperbilirubinimja*
Rari hafna:	Epatotossicità (inklużi imwiet)*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	
Komuni hafna:	Alopeċja, hakk, ġilda xotta, raxx
Komuni:	Psorajizi, psorajizi taggrava, ekżema, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, raxx hamrani, issir għarqan bil-lejl, iperidrozi, dermatite, akne, furunkolite, eritema, urtikarja, disturbi tal-ġilda, tbengil, zieda fl-għaraq, għamla tax-xagħar anormali, disturbi fid-dwiefer*
Rari:	Sarkojdozi tal-ġilda
Rari hafna:	Sindrome ta' Stevens Johnson*, nekrolizi tossika tal-ġilda*, erythema multiforme*
Disturbi muskolu-skeltrali u tat-tessut konnettiv	
Komuni hafna:	Artralġia, mijalġia, uġiġh muskolu-skelettrali
Komuni:	Artrite, uġiġh fid-dahar, spażmi fil-muskoli, uġiġh fl-estremità
Mhux komuni:	Uġiġh fl-għadam, dghjufija fil-muskoli
Rari:	Rabdomajolizi*, myozite*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Frekwenza ta' l-awrina, awrina tiżdied, awrina anormali
Rari:	Indeboliment tal-kliewi, insuffiċjenza tal-kliewi*
Rari hafna:	Sindrome nefrotika*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	Mara: amenorreja, menorrageja, disturbi mestruwali, dismenorreja, uġiġh fis-sider, disturbi fl-ovarji, disturb

	vaġinali. <u>Raġel:</u> impotenza, prostatite, funzjoni hażina ta' l-erezzjoni. Disfunzjoni sesswali (mhux speċifikata)*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tinghata l-injezzjoni, reazzjoni tas-sit ta' l-injezzjoni, gheja, tertir ta' bard, temperatura għolja, mard bħal ta' l-influwenza, astenija, irritabilità
Komuni:	Ugħigh tas-sider, skumdità fis-sider, edema periferali, thossok ma tiflaħx, ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni, thossok anormali, għatx
Mhux komuni:	Edema fil-wieċ
Rari:	Nekrozi tas-sit ta' l-injezzjoni
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Tnaqqis tal-piż
Komuni:	Hsejjes fil-qalb

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

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

Il-bieċa l-kbira tal-każijiet ta' anemija, newtropa, u trombocitopenija kienu hġief (gradi tal-WHO ta' 1 jew 2). Kien hemm xi każijiet ta' newtropa aktar severa f'pazjenti kkurati b'ribavirin kapsuli 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' bilirubina assoċjati ma' hemolizi kienet osservata f'xi pazjenti kkurati b'ribavirin użat flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi kliniċi, iżda il-valuri marru lura għal dawk tal-livell ta' fil-uric acid b'zieda wara erba' ġimgħat minn meta ntemmet it-terapija. Fost dawk il-pazjenti b'livelli ta' uric acid għoġi, kien hemm numru żgħir hafna ta' pazjenti li kienu kkurati bil-kombinazzjoni zyūrupaw għat, u hadd minnhom ma kellu bżonn tibdil fil-kura jew twaqqif mill-provi kliniċi.

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

Għall-pazjenti nfettati fl-istess hin b'HCV/HIV li qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b, effetti avversi oħra (li ma kienux irrappurtati f'pazjenti b'infezzjoni waħda) li kienu rrappurtati fl-istudji bi frekwenza ta' > 5 % kienu: kandidiżi orali (14 %), lipodistrofija akkwiziżta (3 %), tnaqqis fil-limfoċiti CD4 (8 %), tnaqqis fl-aptit (8%), żieda tal-gamma-glutamyl transferase (9 %), ugħigh fid-dahar (5 %), żieda ta' l-amylase fid-dem (6 %), żieda tal-aċidu lattiku fid-dem (5 %), epatite ċitolitika (6 %), żieda tal-lipase (6 %) u ugħigh fir-riġel (6 %).

Tossiċità mitokondrijali:

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

Valuri tal-laboratorju għall-pazjenti nfettati fl-istess hin b'HCV/HIV:

Għalkemm toossiċitajiet hematoloġiċi ta' newtropa, trombocitopenija u anemija seħhew 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 hematoloġiċi kienu rrappurtati b'mod aktar frekwenti f'pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b. Fi studju 1 (ara sezzjoni 5.1) tnaqqis fl-għadd assolut

tan-newtrofili taht il-500 ċellula/mm³ deheru f'4 % (8/194) tal-pazjenti u tnaqqis fl-ghadd tal-plejtlets għal taht 50,000/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Anemija (hemoglobina < 9.4 g/dl) kienet irrappurtata fi 12 % (23/194) tal-pazjenti kkurati b'ribavirin kapsuli f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tnaqqis fil-limfoċiti CD4:

Kura b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-ghadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-ewwel 4 ġimgħat 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' ribavirin 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 għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittiehdu fl-istes hin ma' terapija HCV għall-gharfien u maniġġjar tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-potenzjal li jista' jkun hemm toossiċitajiet f'kombinazzjoni ma' ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Popolazzjoni pedjatrika:

F'taħlita ma' peginterferon alfa-2b

Fi prova klinika b'107 pazjent tifel u tifla u adolexxenti (3 sa 17-il sena) kkurati b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, bidliet fid-doża kienu mehtieġa 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 f'adulti, għalkemm hemm tħassib marbut speċifikament mal-grupp pedjatriku fuq l-inibizzjoni tat-tkabbir. Waqt terapija kombinata għal 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin, giet osservata inibizzjoni tat-tkabbir li rriżultat f'tul imnaqqas f'xi pazjenti (ara sezzjoni 4.4). Telf tal-piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni hafna 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 ġimgħa 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). Erba' u disghin mill-107 tifel/tifla rreġistraw fil-prova follow up fit-tul ta' 5 snin. L-effetti fuq it-tkabbir kienu inqas f'dawk it-tfal ikkurati għal 24 ġimgħa minn dawk ikkurati għal 48 ġimgħa. Minn qabel il-kura sat-tmiem tal-follow up fit-tul fost tfal ikkurati għal 24 jew 48 ġimgħa, il-percentiles tat-tul skont l-età naqsu b'1.3 u 9.0 percentiles, rispettivament. Erbgħa u ghoxrin fil-mija tat-tfal (11/46) ikkurati għal 24 ġimgħa u 40% tat-tfal (19/48) ikkurati għal 48 ġimgħa, kellhom tnaqqis ta' > 15 tal-percentile tat-tul skont l-età minn qabel il-kura sat-tmiem tal-follow up fit-tul ta' 5 snin meta mqabbla mal-percentiles fil-linja bażi ta' qabel il-kura. Kien osservat li hdax fil-mija tat-tfal (5/46) ikkurati għal 24 ġimgħa u 13% tat-tfal (6/48) ikkurati għal 48 ġimgħa kellhom tnaqqis tal-percentiles tat-tul skont l-età ta' > 30 fil-linja bażi qabel il-kura sat-tmiem tal-follow up fit-tul ta' 5 snin. Għall-piż, minn qabel il-kura sat-tmiem tal-follow up fit-tul, il-percentiles tal-piż skont l-età naqsu b'1.3 u 5.5 percentiles fost tfal ikkurati għal 24 ġimgħa u 48 ġimgħa, rispettivament. Għall-BMI, minn qabel il-kura sat-tmiem tal-follow up fit-tul, il-percentiles tal-BMI skont l-età naqsu b'1.8 u 7.5 percentiles fost tfal ikkurati għal 24 ġimgħa jew 48 ġimgħa, rispettivament. Tnaqqis fil-medja perċentwali tat-tul fl-ewwel sena ta' sorveljanza fuq żmien twil kien l-aktar prominenti fit-tfal ta' qabel l-età tal-pubertà. It-tnaqqis fil-puntegġi Z tat-tul, piż u BMI osservati waqt il-fażi tal-kura meta mqabbla ma' popolazzjoni normattiva, ma rkuprax għal kollox fit-tmiem ta' perjodu ta' follow up fit-tul għal tfal ikkurati bi 48 ġimgħa ta' terapija (ara sezzjoni 4.4) (ara sezzjoni 4.4).

Fil-fażi ta' kura ta' dan l-istudju, l-aktar reazzjonijiet avversi li hargu fl-individwi kollha kienu: temperatura għolja (80 %), uġigh ta' ras (62 %), newtropenija (33 %), għeja (30 %), anoressija (29 %) u hmura fis-sit ta' l-injezzjoni (29 %). Individwu wiehed biss kellu jwaqqaf il-kura minhabba

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

Flimkien ma' interferon alfa-2b

Fi provi kliniċi b'118 tfal u adolexxenti ta' 3 sa 16-il sena kkurati b'terapija kombinata b'interferon alfa-2b u ribavirin, 6 % waqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni limitata tat-tfal u adolexxenti kien jixbah lill-dak ta' l-adulti, għalkemm hemm tħassib speċifiku għat-tfal dwar l-inibizzjoni tat-tkabbir bħal tnaqqis fil-perċentwal tat-tul (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 9 fil-mija) u fil-perċentwali tal-piż (perċentwali medja ta' tnaqqis ta' 13 fil-mija) deheret waqt il-kura. Fil-5 snin ta' follow-up wara l-kura, it-tfal kellhom medja perċentwali tal-erbgha u erbghin perċentwali, li kienet taħt il-medja tal-popolazzjoni normaliva u anqas mit-tul tagħhom mal-linja bażi (erbgha u tmenin perċentwali). Ghoxrin (20 %) ta' 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 biddiet il-kura sa' tmiem is-sorveljanza fit-tul (sa' 5 snin). Il-tul finali fl-adulti kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wara li 12 komplew juru tnaqqis fit-tul ta' > 15 percentile, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt terapija kombinata li damet sa' 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b u ribavirin, giet osservata inibizzjoni tat-tkabbir li rriżultat f'tul imnaqqas fl-adulti 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 rrappurtati 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-dozi kienu meħtieġa fi 30 % tal-pazjenti, l-aktar għal anemija u newtropenija.

Reazzjonijiet avversi elenkati f'Tabella 5 huma bbażati fuq esperjenza minn żewġ provi kliniċi multicentriċi fuq tfal u adolexxenti b'ribavirin 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 5 Reazzjonijiet avversi irrappurtati b'mod komuni ħafna, komuni jew mhux komuni waqt provi kliniċi fi tfal u adolexxenti b'ribavirin ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b	
Klassi tas-Sistema ta' l-Organi	Reazzjonijiet avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni tal-fungu, infezzjoni tal-batteri, infezzjoni pulmonari, nażofaringite, faringite bi streptokokki, otitis media, sinużite, snien jithaffru, influwenza, herpes fil-halq, herpes simplex, infezzjoni fil-passaġġ ta' l-awrina, vaginite, gastroenterite
Mhux komuni:	Pnewmonja, askarijazi, 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, newtopenija
Komuni:	Tromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrinarja	
Komuni ħafna:	Ipotajrojdiżmu
Komuni:	Ipertajrojdiżmu, viriliżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
Komuni ħafna:	Anoressija, zieda 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, sonnambulizmu, ansjetà, burdata mibdula, aġitazzjoni, nervi, disturbi fl-irqad, holm 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, parasteżija, ipoesteżija, iperesteżija, tiddgħajjef il-koncentrazzjoni, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, rqad hażin
Mhux komuni:	Newralġja, letargija, tregħid psikomotriċi eċċessiva
Disturbi fl-ġhajnejn	
Komuni:	Kongunktiviti u uġiġħ fl-ġhajnejn, vista anormali, disturbi fil-glandola tal-omugh
Mhux komuni:	Emorraġja mill-kongunktiva, ħakk fl-ġhajnejn, keratite, vista mġajpra, fotofobija
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertigo
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Takikardija, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Isir pallidu, fwawar
Mhux komuni:	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni:	Qtugħ ta' nifs, nifs imgħaġġel, epistassi, sogħla, kongestjoni nasali, irritazzjoni nasali, rajnorreja, għatis, uġiġħ fil-faringi u fil-laringi
Mhux komuni:	Tharħir, skumdità fl-imnieher
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni ħafna:	Uġiġħ addominali, uġiġħ 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, uġiġħ tas-snien, disturbi fis-snien, skumdità fl-istonku, uġiġħ 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:	Alopecja, raxx
Komuni:	Ĥakk, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari,

	ekżema, iperidrozi, akne, disturbi tal-ġilda, disturbi fid-dwiefer, il-ġilda titlef il-kulur, ġilda xotta, erytema, tbengil
Mhux komuni:	Disturbi fil-pigmentazzjoni, dermatite atopika, esfoljazzjoni tal-ġilda
Disturbi muskolu-skeltrali u tat-tessut konnettiv	
Komuni ħafna:	Artralġja, mijalġja, uġiġh muskolu-skelettrali
Komuni:	Uġiġh fl-estremità, uġiġh fid-dahar, ġbid tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Enurezi, disturbi biex tgħaddi l-awrina, inkontinenza ta' l-awrina, proteina fl-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider	
Komuni:	<u>Mara</u> : amenorreja, menorrageja, disturbi mestrwali, disturbi vaginali. <u>Raġel</u> : uġiġh fit-testikoli
Mhux komuni:	<u>Mara</u> : dismenorreja
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Infjammazzjoni tas-sit mnejn tingħata u injezzjoni, reazzjoni tas-sit ta' l-injezzjoni, ħmura tas-sit ta' l-injezzjoni, uġiġh fis-sit ta' l-injezzjoni, għeja, tertir ta' bard, temperatura għolja, mard bħal ta' l-influwenza, astenja, thossok ma tiflaħx, irritabilità
Komuni:	Uġiġh tas-sider, edema, ħakk fis-sit ta' l-injezzjoni, raxx fis-sit ta' l-injezzjoni, ġilda xotta fis-sit ta' l-injezzjoni, thoss il-bard
Mhux komuni:	Skumdità fis-sider, uġiġh fil-wieċċ, għebusija fis-sit ta' l-injezzjoni
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età)
Komuni:	Zieda ta' l-ormon li jstimula t-tirojde fid-demem, zieda fit-tajroglobulin
Mhux komuni:	Antikorp kontra t-tirojde pożittiv
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Laċerazzjoni tal-ġilda
Mhux komuni:	Kontużjoni

Ħafna mil-bidliet fir-riżultati tal-laboratorju fil-prova klinika b'ribavirin/peginterferon alfa-2b kienu ħfief jew moderati. Tnaqqis ta' l-emoglobina, ċelluli bojod tad-demem, plejtllets, newtrofili u zieda fil-bilirubin jistgħu jekk reggu tnaqqis tad-doża jew twaqqif għal kollox tat-terapija (ara sezzjoni 4.2). Fil-waqt li bidliet fl-evaluri tal-laboratorju deheru f'xi pazjenti kkurati b'ribavirin meta ntuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b fil-prova klinika, il-valuri reggħu lura għal-livelli tal-linja bazi fi ftit ġimghat wara li mnejn met it-terapija.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

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

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Antivirali li jaġixxu direttament, nuklejosidi u nuklejetidi hliel l-impedituri reverse transcriptase, Kodiċi ATC: J05A B04.

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ribavirin (Ribavirin Mylan) huwa analogu sintetiku tan-nuklejosajd li wera attività *in vitro* kontra xi vajrusis ta' l-RNA u d-DNA. Il-mekkaniżmu li bih ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b jeżerċita l-effetti tiegħu kontra HCV mhuwiex magħruf.

Effetti farmakodinamiċi

Formulazzjonijiet orali tal-monoterapija ta' ribavirin kienu investigati bħala terapija f'epatite C kronika f'diversi provi kliniċi. Ir-riżultati ta' dawn l-investigazzjoniet urew li l-monoterapija ta' ribavirin ma kellha l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni tal-vajrus ta' l-epatite (HCV-RNA) jew fit-titju ta' l-istologija epatika wara 6 sa 12-il xahar ta' terapija u 6 xhur ta' follow-up.

Effikaċja klinika u sigurtà

Popolazzjoni adulta

L-użu ta' ribavirin fil-kura flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b kien evalwat f'numru ta' studji kliniċi. Pazjenti eliġibbli għal dawn l-istudji kienu omotepatite kronika C ikkonfermata mil-PCR (> 30 IU/ml) test pozittiv tal-HCV-RNA, bijopsja tal-fwied konsistenti ma' dijanjosi istoloġika ta' epatite kronika mingħajr l-ebda kawża oħra għal l-epatite kronika u kwantitajiet anormali ta' ALT fis-serum.

Pazjenti naive

Tliet studji eżaminaw l-użu ta' interferon f'pazjenti naive, tnejn b'ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 u I95-143) u wiehed b'ribavirin + peginterferon alfa-2b (C/I98-580). Fil-kazijiet 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' ribavirin kapsli ma' interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0.001$).

Fi studji kliniċi C95-132 u I95-143, it-terapija mhallta ta' ribavirin + interferon alfa-2b intweriet li kienet aktar effettiva b'mod sinifikanti mill-monoterapija ta' interferon alfa-2b (irduppar fir-rispons sostnut). It-terapija mhallta naqqset ukoll ir-rata tan-numru ta' pazjenti li rkadew. Dan kien jgħodd għall-ġenotipi kollha ta' l-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 pazjenti naïve kienu kkurati għal sena b'wiehed minn dawn il-korsijiet mhallta li ġejjin:

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

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

Il-ġenotip ta' l-HCV u l-valuri tal-linja bażi 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' ribavirin mogħtija flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon

alfa-2b. F'dawk il-pazjenti li rċevew > 10.6 mg/kg ribavirin (doża ta' 800 mg f'pazjent tipiku ta' 75 kg), minghajr ma jinghata 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' ribavirin (**Tabella 6**), filwaqt li r-rati ta' rispons f'pazjenti li rċevew > 13.2 mg/kg ta' ribavirin kienu aktar għolja.

Tabella 6: Rati ta' rispons sostnut b'ribavirin + peginterferon alfa-2b (skont id-doża ta' ribavirin [mg/kg], ġenotip u viral load)				
Ġenotip HCV	Doża ta' ribavirin (mg/kg)	P 1.5/R	P 0.5/R	I/R
Il-Ġenotipi Kollha	Kollha	54 %	47 %	47 %
	≤ 10.6	50 %	41 %	27 %
	> 10.6	61 %	48 %	47 %
Ġenotip 1:	Kollha	42 %	34 %	33 %
	≤ 10.6	38 %	25 %	20 %
	> 10.6	48 %	34 %	34 %
Ġenotip 1: ≤ 600,000 IU/ml	Kollha	73 %	51 %	45 %
	≤ 10.6	74 %	25 %	33 %
	> 10.6	71 %	52 %	45 %
Ġenotip 1: > 600,000 IU/ml	Kollha	30 %	27 %	29 %
	≤ 10.6	27 %	15 %	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 ribavirin (800 mg) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg)

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

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

Fi prova separata, 224 pazjent b'ġenotip 2 jew 3 inghataw 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 tliet pazjenti biss li kienu jiżnu > 105 kg, irċevew id-doża ta' 1,400 mg) (**Tabella 7**). Erbgħa u għorri kellihom bridging fibrosis jew ċirrozi (Knodell 3/4).

Tabella 7. Rispons Viroloġiku fl-Aħħar tal-Kura, Rispons Viroloġiku Sostnut u dawk li Rkadew skont Ġenotip HCV u Viral Load*			
Ribavirin 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 irkadew
Individwi kollha	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Kwalunkwe individwu li kellu livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu fiż-zjara tat-12-il ġimgha ta' monitoraġġ u dejta nieqsa miż-zjara ta' l-24-il ġimgha ta' follow-up kien meqjus bħala rispons sostnut. Kwalunkwe individwu li kellu dejta nieqsa fil- u wara il-perjodu ta' 12-il ġimgha ta' follow-up kien meqjus bħala li ma weriex rispons tul 24 ġimgha follow-up.

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

Fi prova mhux komparattiva, 235 pazjent b'genotip 1 u *viral load* baxx (< 600,000 IU/ml) irċevew peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogrammi taht il-ġilda, darba kuljum, flimkien ma' ribavirin agġustat skont il-piż. Ir-rata globali tar-rispons sostnut wara kura ta' 24-ġimgha kienet 50 %. Wiehed u erbghin fil-mija ta' l-individwi (97/235) kellhom livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu mar-4 ġimgha u ma' l-24 ġimgha 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'analiżi saret waqt li kien għaddej l-istudju (n=49) u kkonfermata b'mod prospettiv (n=48).

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

Prova klinika kbira randomized qabblet is-sigurtà u l-effikaċja tal-kura għal 48 ġimgha ma' żewġ korsijiet ta' peginterferon alfa-2b/ribavirin [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg u 1 µg/kg minn taht il-ġilda darba fil-ġimgha kemm flimkien ma' ribavirin 800 sa' 1,400 mg f'pilloli kuljum (maqsuma f'żewġ dozi)] u peginterferon alfa-2a 180 µg minn taht il-ġilda darba fil-ġimgha ma' ribavirin 1,000 sa' 1,200 mg f'pilloli kuljum (maqsuma f'żewġ dozi) f'3,070 adult naïve għall-kura b'epatite C kronika ta' genotip 1. Ir-rispons għall-kura kien imkejjel bħala Rispons Viroloġiku Sostnut (SVR) li huwa definit bħala HCV-RNA li jista' jitkejjel sa' 24 ġimgha wara l-kura (ara **Tabella 8**).

Tabella 8 Rispons viroloġiku sostnut ma' ġimgha 12, rispons ma' tmiem il-kura, rata li rkadew* u Rispons Viroloġiku Sostnut (SVR)

Grupp ta' Kura	% (numru) ta' pazjenti		
	Peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg + ribavirin	Peginterferon alfa-2b 1 µg/kg + ribavirin	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 il-kura	53 (542/1,019)	49 (500/1,016)	64 (667/1,035)
Irkadew	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 ta' kura 12	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

* (Essej PCR ta' l-HCV-RNA, bil-limitu l-baxx li jista' jiġi 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.

Fil-gruppi ta' kura kollha t-tlieta lu huma, rati ta' rispons viroloġiku sostnut kienu simili. F'pazjenti ta' nisel Afrikan-Amerikan (li huwa fattur ta' pronjozi maghruf ghas-suċċess tat-tnehhija ta' l-HCV), kura b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg)/ribavirin wasslet ghal 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' ribavirin, 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 ghandhom > 40 sena. Il-pazjenti Kawkażi kellhom rati ta' rispons viroloġiku sostnut oghla meta mqabbla ma' l-Afrikan 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 hadu din il-kura qabel

Rispons viroloġiku sat-tmax-il ġimgha, jiġifieri mill-anqas tnaqqis ta' 2-log fil-viral load jew livell ta' HCV-RNA li ma jitkejlux. Rispons viroloġiku ma' ġimgha 4, jiġifieri mill-anqas tnaqqis ta' 1-log tal-viral load jew livell ta' HCV-RNA li ma jistghux jitkejlu. Dawn il-fini ta' żmien (ġimgha ta' kura 4 u ġimgha ta' kura 12) intwerew li jistghu jintużaw biex jitbassar ir-rispons sostnut (Tabella 9)

Tabella 9 Valur Imbassar ghar-Rispons Viroloġiku Sostnut Waqt Il-Kura waqt Terapija Kombinata bi peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ ribavirin 800-1,400 mg						
	Negattiv			Pozittiv		
	L-ebda rispons ma' Ġimgha ta' Kura	L-Ebda Rispons Sostnut	Valur Imbassar Negattiv	Rispons ma' Ġimgha ta' Kura	Rispons Sostnut	Valur Imbassar Pozittiv
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-rizultati li qed jidhru ġejjin mehudin f'hin speċifiku. Pazjent seta' kien nieqes jew kellu rizultat differenti ghal ġimgha 4 jew ġimgha 12.

[†] Dawn il-kriterji intużaw fil-protokol: Jekk l-HCV-RNA ta' ġimgha 12 huwa pożittiv u hemm tnaqqis ta' $< 2\log_{10}$ mil-linja bażi, pazjenti jkollhom iwaqqfu t-terapija. Jekk l-HCV-RNA ta' ġimgha 12 huwa pożittiv u hemm tnaqqis ta' $\geq 2\log_{10}$ mil-linja bażi, mela erga ittestja mill-ġdid ma' ġimgha 24 u jekk jiġi pożittiv, il-pazjenti jkollhom iwaqqfu l-kura.

Pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

Saru żewġ provi kliniċi f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HIV u HCV. Ir-rispons għall-kura f' dawn iż-żewġ provi jidher f'**Tabella 10**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju multicentriku randomized li fih hađu sehem 412 pazjent adult li ma kienux ikkurati qabel, b'epatite C kronika li kellhom ukoll infezzjoni b'HIV. Il-pazjenti kienu randomized sabiex jirċievu ribavirin (800 mg/jum) ma' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha) jew ribavirin (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 wiehed li fih hađu sehem 95 pazjent adult li ma kienux ikkurati qabel b'epatite C kronika li kellhom b'epatite C u HIV fl-istess hin. Il-pazjenti kienu randomized biex jirċievu ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) ma' peginterferon alfa-2b (100 jew 150 µg/ġimgha skont il-piż) jew ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW). It-tul tat-terapija kien 48 ġimgha bi perijodu ta' follow up ta' 6 xhur hlief għall-pazjenti infettati b'ġenotip 2 jew 3 u viral load $< 800,000$ IU/ml (Amplicor) li kienu ikkurati għal 24 ġimgha bi perijodu follow up ta' 6 xhur.

Tabella 10 Rispons viroloġiku sostnut ibbażat fuq il-ġenotip wara ribavirin u kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV						
	Studju 1 ¹			Studju 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha)	Ribavirin (800 mg/jum) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	valur-p ^a	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) ^d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/ġimgha)	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) ^d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	valur-p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (9/129)	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 hađu 100 µg/ġimgha peginterferon alfa-2b u individwi ≥ 75 kg irċewu 150 µg/ġimgha peginterferon alfa-2b.

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

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

²Leung 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 fi Studju 1 u kienu disponibbli għal 210 mill-412 individwu (51 %). Kemm il-punteġġ Metavir u l-grad Ishak naqsu fost l-individwi kkkurati b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Dan it-tnaqqis kien sinifikanti fost daww li wrew rispons (-0.3 għal Metavir u -1.2 għal Ishak) u stabbli (-0.1 għal Metavir u -0.2 għal Ishak) fost daww li ma kellhomx rispons. Mil-lat ta' attività, madwar terz ta' daww li kellhom rispons sostnut urew titjib u hadd ma mar għall-agħar. Ma deherx titjib mil-lat ta' fibrozi f'dan l-istudju. Stejatozi tjejbet b'mod sinifikanti f'pazjenti infettati b'HCV ta' Ġenotip 3.

Pazjenti li kienu ikkurati qabel

- Kura mill-ġdid ta' pazjenti li kienu f'lewn għall-kura li tkun inghatat qabel (pazjenti li rkadew u li ma kellhomx rispons għall-kura) b'peginterferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin:

Fi prova mhux kumparattiva, 2,293 pazjent b'fibrozi moderata għal severa li kienu f'lewn għall-kura li ngħataw qabel b'taħlita ta' interferon alfa/ribavirin kienu ikkurati mill-ġdid b'peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogramma/kg mogħtija taħt il-ġilda, darba fil-ġimgħa, flimkien ma' ribavirin mogħti skont il-piż tal-pazjent. Falliment għal terapija li tkun inghatat qabel kien definit b'hala irkadar jew nuqqas ta' rispons (HCV-RNA pozittivi fi tmiem ta' mill-anqas 12-il ġimgħa ta' kura).

Pazjenti li kienu HCV-RNA negattivi fit-12-il ġimgħa tal-kura komplew il-kura għal 48 ġimgħa u kienu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Rispons f'ġimgħa 12 kien definit b'hala HCV-RNA li ma setgħux jitkejlu wara 12-il ġimgħa ta' kura. Rispons Virologiku Sostnut (SVR) huwa definit b'hala HCV-RNA li ma jistgħux jitkejlu ma' l-24 ġimgħa wara l-kura (**Tabella 11**).

Tabella 11 Rati ta' Rispons għall-kura mill-ġdid f'kazi fejn il-kura ta' qabel kienet fallija					
	Pazjenti b'HCV-RNA li ma setgħax jitkejjel f'ġimgħa tal-kura 12 u SVR wara kura mill-ġdid				
	interferon alfa/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Popolazzjoni globali*
	Ġimgħa ta' rispons 12 % (n/N)	SVR % (n/N) 99% CI	Ġimgħa 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 (271/863)	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 (258/902)	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 (42/790)	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					
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
Punteġġ 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)	29.7 (116/390)	44.8 (52/116)	16.5 (159/966)

		40.2, 58.8		32.9, 56.7	13.4, 19.5
Linja bażi tat-tagħbija 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 tmien it-12-il ġimgha ta' kura.

HCV-RNA fil-plażma jitkejjel b'essej ta' reazzjoni 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 jitkejju mat-12-il ġimgha ta' terapija imkejja permezz ta' test ibbażat fuq riċerka klinika li saret ta' 125 IU/ml. F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' rispons viroloġiku sostnut ta' 56 % (463/823). Għall-pazjenti li kienu fallw għat-terapija li kienet ingħatat qabel b'interferon mhux pegilat jew interferon pegilat u negattivi ma' ġimgha 12, it-rati ta' rispons sostnut kienu 59 % u 50 %, rispettivament. Fost 480 pazjent b'>2 log tat-tnaqqis virali iżda b'ammont ta' <2 log li jista' jiġi mkejja ma' ġimgha 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 ċans li jiksbu rispons f'ġimgha 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'ġimgha 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 kombinata ta' ribavirin ma' interferon alfa-2b
Żewġ studji li eżaminaw l-użu tal-kura imħallta ta' ribavirin + interferon alfa-2b f'pazjenti li jirkadu (C95-144 u I95-145); 345 pazjent b'epatita kronika li kienu diġa' rkadew b'kura ta' interferon li ngħatat qabel, kienu kkurati għal sitt xhur u sitt xhur ta' follow-up. Terapija imħallta b'ribavirin + 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 stendard li jbaassru r-rispons għal interferon alfa-2b, bħal livell tal-vajrus, ġenotip ta' l-HCV, u l-istadij 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'ribavirin jew mingħajru) u interferon alfa-2b pegilat (b'ribavirin jew mingħajru), rispettivament. L-ghan ta' l-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. Tnaqqis minn 492 li sostnew ir-rispons u 3 biss minn 366 pazjent li sostnew ir-rispons irkadew, rispettivament, fl-istudji.

Analista 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'ribavirin jew mingħajru), u huwa 99 % (95 % CI: 98-100 %) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b pegilat (b'ribavirin jew mingħajru).

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

Popolazzjoni pedjatrika:

Ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 sa' 17-il sena b'epatite C kronika kkompensata u HCV-RNA li jista' jitkejjel kienu mdahhla fi prova multicentrika u kkurati b'ribavirin 15 mg/kg kuljum ma' interferon alfa-2b pegilat 60 µg/m² fil-gimgha ghal 24 jew 48 gimgha, skont il-ġenotip ta' l-HCV u l-viral load mal-linja bazi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti ghal 24 gimgha wara l-kura. Total ta' 107 pazjent inghataw 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 C hafifa ghal 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' ribavirin u interferon alfa-2b pegilat ghandu jitqies b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Ir-rizultati ta' l-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 12**.

Tabella 12 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 ghall-kura kien definit b'hala 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 gie assenjat.

c: Pazjenti b'ġenotip 3 viral load baxx (< 600,000 IU/ml) kellhom jiehdu 24 ġimgha ta' kura fil-waqt li daww b'ġenotip 3 u viral load gholi (≥ 600,000 IU/ml) kellhom jiehdu 48 ġimgha ta' kura.

Ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti 3 sa 16-il sena b'epatite C kronika kkompensata u HCV-RNA li setghu jitkejjlu (imkejjel minn laboratorju ċentrali bl-użu ta' assay RT-PCR li jintuża ghar-riċerka) kienu reklutati f'żewġ provi multicentriċi u rċevew ribavirin 15 mg/kg kull jum ma' interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-gimgha ghal sena 1 segwiti b'3 xhur follow-up wara l-kura. Kienu reklutati totali ta' 118 pazjent: 57 raġel, 80 % Kawkażi, u 78 % ġenotip 1, 64 % ≤ 12-il sena. Il-popolazzjoni reklutati kienet tikkonsisti l-aktar fi tfal b'epatite C hafifa ghal moderata. F'żewġ provi multicentriċi ir-rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti kienu simili ghal daww ta' l-adulti. Minhabba nuqqas ta' tagħrif f'dawn iż-żewġ provi multicentriċi fi tfal b'avvanz sever tal-marda, u l-possibilità ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju f'din il-popolazzjoni tat-tahlita ta' ribavirin u interferon alfa-2b ghandu jiġi kkonsidrat b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Rizultati ta' dan l-istudju qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 13**.

Tabella 13 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kienux kurati qabel	
	Ribavirin 15 mg/kg/jum + interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-gimgha
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 b'hala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b'assay bażat fuq RT-PCR fl-ahhar tal-kura u fil-perijodu ta' follow-up.

Ribavirin f'tahlita ma' interferon alfa-2b

Il-karatteristiċi tal-farmakokinetiċi b'ħafna dożi għall-kapsuli ribavirin u interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika ta' età bejn 5 u 16-il sena qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 14**. Il-farmakokinetika ta' ribavirin u interferon alfa-2b (doża normalizzata) huma simili fl-adulti u fit-tfal jew adolexxenti.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzat

Tabella 14. Medja (% CV) parametri tal-farmakokinetiċi b'haġna doġi għal interferon alfa-2b u kapsuli ribavirin meta jingħataw lit-tfal jew adolexxenti b'epatite C kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum maqsuma f'2 doġi (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 ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.hr/ml) għal interferon alfa-2b

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

Ribavirin: Ribavirin huwa tossiku għall-embriju jew teratoġeniku, jew it-tnejn, f'doġi haġna inqas mid-doġi irrakkomandati fil-bniedem, fl-ispeċi kollha ta' annimali li dwarhom saru studji. Kienu nnotati suriet difettużi tal-kranju, tas-saqaf tal-halq, ta' l-għajnejn, tax-xedaq, tar-riglejn jew ta' dirghajn, ta' l-iskelettu u tas-sistema gastro-intestinali. L-inċidenza u s-severità ta' l-effetti teratoġeniċi żiedu maż-żieda fid-doġa. Iż-żmien li damu haġjin il-feti u l-frieh kien inqas.

Fi studju dwar firien ta' età żgħira, frieh li ngħataw doġa bejn 7 u 63 jum wara t-twelid b'10, 25 u 50 mg/kg ta' ribavirin urew tnaqqis ġenerali fit-tkabbir skont id-doġa li wara deher bħala tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem, it-tul tal-*crown rump* u t-tul ta' l-għadam. Fi tmien iktar perjodu ta' konvalescenza, bidliet fit-tibja u fil-femori kienu żgħar haġna għalkemm statistikament sinifikanti b'mod ġenerali meta mqabbla ma' daww maskili li ntuzaw bħala kontroll fid-doġi kollha u f'daww femminili li ngħataw l-ogħla żewġ doġi meta mqabbla mal-kontrolli. Ma kienx hemm effetti istopatoloġiċi fuq l-għadam. Ribavirin ma kellux effett f'dak li għandu x'jaqsam ma' żvilupp newrkonkattiv jew riproduttiv. Konċentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieh tal-firien kienu anqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu fil-bniedem bid-doġa terapewtika.

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

Fi studji ta' 3 u 6 xhur fuq il-bniedem biex ikunu investigati l-effetti testikulari u ta' l-isperma kkaġunati minn ribavirin, anormalitajiet fl-isperma sehhew f'doġi ta' 15 mg/kg u aktar. Dawn id-doġi fl-annimali jipproduċu espożizzjonijiet sistematiki haġna inqas minn daww li ntlaħqu fil-bniedem f'doġi terapewtiċi. Wara l-waqfien tal-kura, l-irkupru tista' tghid totali mit-tossicità testikulari kkaġunata minn ribavirin seħhet fi żmien wieħed jew żewġ ċikli spermatogeniċi (ara sezzjoni 4.6).

Studji dwar il-ġenotossicità wrew li ribavirin għandu xi effetti ġenotossiku. Ribavirin kien attiv fit-Test tat-Trasformazzjoni tal-Balb/3T3 *in vitro*. Attività ġenotossika kienet osservata f'assay tal-limfoma tal-ġrieden, u b'doġa ta' 20-200 mg/kg f'test tal-mikronukleju tal-ġurdien. Assay 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 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-doġa massima ttolerata ta' 300 mg/kg (fattur ta' l-espożizzjoni fil-plażma ta' madwar 2.5 meta mqabbel ma' l-espożizzjoni umana). Dawn l-istudji jissuġġerixxu li l-potenzjal karċinogeniku ta' ribavirin fil-bniedem x'aktarx li ma jsehhx.

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 wahda miż-żewġ sustanzi attivi wahidhom. 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 wahidha.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Il-kontenut tal-kapsula:

Microcrystalline cellulose,
Lactose monohydrate,
Croscarmellose sodium,
Povidone.

Qoxra tal-kapsula:

Gelatin,
Titanium dioxide (E171).

L-istampar tal-kapsula:

Shellac,
Propylene glycol,
Ammonia solution, koncentrata,
Yellow iron oxide (E172),
Indigotine (E132),
Titanium dioxide (E171).

6.2 Inkompatibilitajiet

Ma jghoddx f'dan il-każ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Fliexken: 36 xahar
Folji: 36 xahar

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Fliexken: Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Folji: L-ewla kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna.

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

Il-kapsuli Ribavirin Mylan huma ppakkjati fi:

Fliexken ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE), magħluq b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) li ma jinfetax mit-tfal (CR).

Daqsijiet tal-pakkett ta' 84, 112, 140 jew 168 kapsula.

Folji:

Kaxxa tal-kartun li fiha 56 jew 168 kapsuli ibsin f'PVC/Aclar – Folji magħmula minn fojl tal-aluminju

Folji b'Doża tal-Unità:

Kaxxa tal-kartun li fiha 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kapsuli ibsin f'PVC/Aclar – Folji perforati tad-doża tal-unità magħmula minn fojl tal-aluminju

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li ghandu jittiehed meta jintrema

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom

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

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI / TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 10 ta' Janju 2010

10. DATA TA' META GĦET RIVEDUTA L-KITBA

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FID-DUQ
- 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

Penn Pharmaceutical Services Ltd.
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar, Gwent NP2 3AA
Ir-Renju Unit

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

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

- **Kundizzjonijiet jew restrizzjonijiet fuq il-forniment u l-użu imposti fuq id-detentur ta' l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq**

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

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

Sistema ta' Farmakovigilanza

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jiżgura li s-sistema ta' farmakovigilanza, inkluża f' Modulu 1.8.1 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq Applikazzjoni tkun fis-sehħ u tiffunzjona qabel u waqt li l-prodott ikun fuq is-suq.

PSURs

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jippreżenta rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropej tal-mediċini.

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

Mhux applikabbli

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**Kartuna****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ribavirin Mylan 200 mg kapsuli ibsin
Ribavirin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' ribavirin.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett fil-pakkett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

56x1 kapsuli ibsin
84x1 kapsuli ibsin
112x1 kapsuli ibsin
140x1 kapsuli ibsin
168x1 kapsuli ibsin
56 kapsuli ibsin
84 kapsula iebsa
112-il kapsula iebsa
140 kapsula iebsa
168 kapsula iebsa

5. MOD TA' KIF U JIĦNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett u tagħrif qabel l-użu.

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

Żomni fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Fliexken - Tahżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C.
Folji - L-ebda kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom

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

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004
EU/1/10/634/005
EU/1/10/634/006
EU/1/10/634/007
EU/1/10/634/008
EU/1/10/634/009
EU/1/10/634/010
EU/1/10/634/011

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ribavirin Mylan kapsuli ibsin

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT**Flixkun****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ribavirin Mylan 200 mg kapsuli ibsin
Ribavirin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kapsula fiha 200 mg ta' ribavirin.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Fih il-lactose.
Ara l-fuljett fil-pakkett 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

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(I)ET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA****9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħzinx 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

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL,
United Kingdom

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

EU/1/10/634/001
EU/1/10/634/002
EU/1/10/634/003
EU/1/10/634/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-ricetta tat-taħib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI TAD-DOŻA TAL-UNITÀ

PVC/Aclar - Aluminju

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Mylan 200 mg kapsuli ibsin
Ribavirin

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

Generics [UK] Limited

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ribavirin Mylan 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 terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek.
- 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 tieghek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Ribavirin Mylan u għalxiex jintuża

Il-kapsuli ibsin Ribavirin Mylan fihom is-sustanza attiva ribavirin. Ribavirin Mylan iwaqqaf il-multiplikazzjoni ta' hafna tipi ta' vajrusis, inkluż il-vajrus ta' l-epatite C. Ribavirin Mylan m'għandux jintuża mingħajr interferon alfa-2b, jiġifieri Ribavirin Mylan m'għandux jintuża waħdu.

Pazjenti li ma kienux ikkurati qabel:

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

Pazjenti adulti li kienu ikkurati qabel:

Il-kombinazzjoni ta' Ribavirin Mylan flimkien ma' interferon alfa-2b tintuża biex tikkura pazjenti adulti li għandhom epatite C kronika, li fil-passat irrispondew għal kura b'alpha interferon, iżda li l-kundizzjoni tagħhom reġgħet seħħet.

M'hemmx informazzjoni dwar is-sigurtà jew l-effikacija fuq l-użu ta' Ribavirin Mylan ma' pegylated interferon f'wiforom oħra tiegħu (i.e., mhux alfa-2b).

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża Ribavirin Mylan

Tieħux Ribavirin Mylan

Jekk xi wiehed minn dawn jghodd ghalik jew ghat-tifel jew tifla li qed tieħu hsieb, **tieħux** Ribavirin Mylan, u għid lit-tabib tiegħek jekk:

- inti **allergiku/a** (ghandek sensitività eċċessiva) għal ribavirin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti **hriġt tqila jew jekk qed tippjana li tohroġ tqila** (ara sezzjoni "Tqala, treddigh u fertilità").
- jekk qed **tredda**.
- jekk kellek xi problema tal-**qalb** fl-aħħar sitt xhur.
- jekk ghandek xi kundizzjoni medika serja li thallik dghajjed hafna.
- jekk ghandek xi problema serja tal-**kliewi** u/jew qed tghamel l-emodjalizi.
- jekk ghandek problema serja bil-**fwied** minbarra l-epatite C kronika.
- jekk ghandek xi **disturbi tad-demem**, bħal anemija (ghadd baxx tad-demem), talassimija, anemija tat tip sickle-cell.
- jekk ghandek epatite awtoimmuni jew xi problema oħra tas-**sistema immunitarja**.
- jekk qed tieħu medicina li trazzan is-sistema immunitarja (li tipproteġik kontra l-infezzjoni u xi mard).

Tfal u adolexxenti m'għandhomx jiehdu terapija kkombinata ma' Ribavirin Mylan u alfa interferon meta jkun hemm jew fil-passat kien hemm problemi serji tan-nervitur jew mentali, bħal dipressjoni severa, hsibijiet dwar suwiċidju jew ippruvajt tghamel suwiċidju.

Nota biex tiftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni "Tieħux" ta' Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b qabel ma tibda l-kura kombinata b'din il-medicina.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispizjar tiegħek qabel tieħu Ribavirin Mylan.

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

Tfal u adolexxenti li jiżnu anqas minn 47 kg:

L-użu tal-kapsuli ibsin ta' Ribavirin Mylan mhux irrakkomandat. Soluzzjoni orali ta' ribavirin tista' tkun disponibbli għal tal minn 3 snin 'l fuq u adolexxenti li jiżnu anqas minn 47 kg.

Ghandek **għid lit-tabib tiegħek** jekk int jew it-tifel jew tifla li qed tieħu hsieb:

- inthom adulti li ghandekkom jew kellkom **marda severa tan-nervituri jew mentali**, kundizzjoni, intliftu minn sensikom, jew **kellkom hsibijiet dwar suwiċidju jew ippruvajtu tanimlu suwiċidju**, jew ghandkom **storja ta' użu ta' sustanzi** (eż. alkohol jew droga) **fil-passat**. qatt xi darba kellek **dipressjoni** jew tiżviluppa sintomi assoċjati mad-dipressjoni (eż thoss id-dwejjaq, thossok izolat, eċċ) waqt il-kura b'din il-medicina (ara sezzjoni 4. "Effetti sekondarji possibbli").
- int mara ta' età li **jista' jkollok it-tfal** (ara sezzjoni "Tqala, treddigh u fertilità").
- int **raġel** u l-partner femminili tiegħek jista' jkollha t-tfal (ara sezzjoni "Tqala, treddigh u fertilità").
- qabel kellek xi kondizzjoni serja tal-**qalb** jew kellek xi mard kardijaku, ghandek aktar minn **65 sena** jew jekk kellek problemi bil-**kliewi** tiegħek.
- ghandek jew qatt kellek kwalunkwe **mard serju**.
- problemi tat-**tirojde**.

Waqf il-kura b' Ribavirin Mylan b' terapija kkombinata ma' alfa interferon, **mard tas-snienu u tal-halq** li minhabba fih jistghu jaqghu s-snienu, kienu rrapurtati. Minbarra hekk, **halq xott** li jista' jghamel il-hsara lis-snienu u l-membrani tal-mukoza fil-halq kien irrappurtat waqt kura fit-tul b' Ribavirin Mylan f' terapija kombinata ma' alfa interferon. Ghandek tahsel snienek sew darbtejn kuljum u jkollok snienek ezaminati b' mod regolari. Minbarra hekk, xi pazjenti jistghu **jirremettu**. Jekk jigri hekk, ghandhom ilahallu halqhom wara.

Waqf kura b' Ribavirin Mylan b' terapija kkombinata ma' alfa interferon, il-pazjenti jista' jkollhom **problemi f' ghajnejhom**, jew telf tal-vista f' kazijiet rari. Jekk tircievi ribavirin flimkien ma' alfa interferon, ghandek taghmel ezami ta' l-ghajnejn fil-bidu. Kwalunkwe pazjent li jilmenta minn tnaqqis jew telf tal-vista ghandu jghamel ezami shih ta' l-ghajnejn minnufih. Pazjenti li jkollhom disturbi f' ghajnejhom minn qabel (eż., retinopatija tad-dijabete jew tal-pressjoni gholja) ghandu jsirilhom ezami tal-ghajnejn peridokament waqt terapija kkombinata ma' ribavirin u alfa interferon. Terapija kkombinata b' ribavirin u alfa interferon ghandha titwaqqaf f' pazjenti li jizviluppaw jew jikziju d-disturbi f' ghajnejhom.

Tfal u adolexxenti

L-uzu ta' Ribavirin Mylan mhuwiex rakkomandat għall-uzu f' pazjenti taht it-3 snin. Ribavirin huwa disponibbli b'hal soluzzjoni orali għat-tfal ta' 3 snin u akbar, u għal adolexxenti jiznu inqas minn 47 kg.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b qabel ma tibda t-terapija kombinata.

Mediċini oħra u Ribavirin Mylan

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk int jew it-tifel/tiela tiegħek qegħdin tiehdu, haġtu dan l-aħħar jew tistghu tiehdu xi mediċina oħra:

- qed jingħata azathioprine flimkien ma' ribavirin u interferon alfa pegilati u għalhekk għandhom riskju akbar li jizviluppaw disturbi severi tad-demm.
- qed tkun ikkurat kemm għall-infezzjoni tal-**Vajrus ta' l-Immunodefficijenza Uman (HIV-pozittiv)** kif ukoll **Vajrus ta' l-Enċefalite Ċ (HCV)** u qed tircievi kura bi prodott(i) mediċinali kontra l-HIV – [inibitur tar-reverse transcriptase (NRTI), u/jew terapija kontra r-retrovajrus attiva hafna (HAART)].
- Meta Ribavirin Mylan jintiehed ma' interferon alfa u prodott mediċinali kontra l-HIV jista' jizdied ir-riskju ta' aċidożi lattika, insufficijenza tal-fwied, u anormalitajiet tad-demm (tnaqqis fl-għali ta' ċelluli homor tad-demm li jgħorru l-ossigħu, ċerti ċelluli bojod tad-demm li jgħorru l-infezzjoni, u ċelluli li jissejhu plejtlets li jgħinu biex jagħqad id-demm).
- B' **zidovudine** u **stavudine**, m'hemmx ċertezza jekk Ribavirin Mylan ibiddilx il-mod ta' kif iadmu dawn il-mediċini. Għalhekk, isiru testijiet tad-demm ta' sikwit biex ikun żgurat li l-infezzjoni ta' l-HIV mhix sejra għall-aħħar. Jekk tmur għall-aħħar, it-tabib tiegħek għandu jindici jekk il-kura b' Ribavirin Mylan hemmx b'żonn tinbidel jew le. Minbarra hekk pazjenti li jkunu qed jircievu **zidovudine** ma' **ribavirin** flimkien ma' **alfa interferons** jista' jkollhom riskju akbar li jizviluppaw anemija (numru baxx ta' ċelluli homor tad-demm). Għalhekk l-uzu ta' zidovudine flimkien ma' alfa interferoni mhux irrakkomandat.
- Minhabba ż-żieda fir-riskju ta' aċidożi lattika (akkumulu ta' lactic acid fil-gisem) u pankreatite, l-uzu ta' **ribavirin u didanosine** mhux irrakkomandat u l-uzu ta' **ribavirin u stavudine** għandu jigi evitat.
- Pazjenti ko-infettati b' mard avvanzat tal-fwied li jkunu qed jircievu HAART jista' jkollhom riskju akbar li l-funzjoni tal-fwied tiħżien. Iż-żieda tal-kura b' alfa interferon waħdu jew flimkien ma' ribavirin jista' jzid ir-riskju f' dan is-sottogrupp ta' pazjenti.

Ftakar: Jekk jogħġbok aqra s-sezzjoni "Mediċini oħra u Ribavirin Mylan" tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b qabel ma tibda il-kura kombinata b' Ribavirin Mylan.

Ribavirin Mylan ma' ikel u xorb

Ribavirin Mylan ghandu jittiehed ma' l-ikel.

Tqala, treddigh u fertilità

Tqala

Jekk inti **tqila**, m'ghandekx tiehu Ribavirin Mylan. Ribavirin Mylan jista' jagħmel hsara kbira lit-tarbija tiegħek mhux imwielda (embriju).

Kemm pazjenti nisa kif ukoll pazjenti irġiel għandhom jiehdu **prekawzjonijiet speċjali** fl-attività sesswali tagħhom jekk ikun hemm xi possibbiltà li sseħħ it-tqala:

- jekk int **tfajla** jew **mara** ta' età li tista' tohroġ tqila:
Irid ikollok riżultat negattiv għat-test tat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal 4 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek.
- **Irgiel:**
M'ghandekx ikollok kuntatt sesswali ma' mara li tkun tqila sakemm ma **tużax kondom**. Dan inaqas il-possibbiltà li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara.
Jekk is-sieħba tiegħek mhux tqila bħalissa, iżda għandha età li tista' tohroġ tqila, għandha tagħmel it-test tat-tqala kull xahar waqt il-kura u għal 7 xhur wara li tieqaf il-kura.
Int jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw mezz ta' kontraċezzjoni effettiv fiż-żmien meta tkun qed tiehu ribavirin u għal 7 xhur wara li twaqqaf il-kura. Dan għandek tiddiskutih mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni "Tieħux Ribavirin Mylan").

Treddigh

Jekk int mara li qed **tredda**, m'ghandekx tiehu Ribavirin Mylan. Waqqaf it-treddigh qabel tibda tiehu Ribavirin Mylan.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ribavirin Mylan ma jaffettwax il-hila tiegħek biex issuq jew biex thaddem magni; madankollu, interferon alfa-2b jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Għalhekk m'ghandekx issuq jew thaddem magni jekk tgejja, titheddel, jew thossok konfuż minhabba din il-kura.

Ribavirin Mylan fih il-lactose

Kull kapsula ta' Ribavirin Mylan fiha ammont żgħir ta' **lactose**. Jekk it-tabib tiegħek qallek li jista' jkollok **intolleranza għal tipi ta' zokkor**, iddiskuti mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu din il-medicina.

3. Kif għandek tiehu Ribavirin Mylan

Informazzjoni ġenerali dwar kif jittiehed Ribavirin Mylan:

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

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

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

It-tabib tiegħek jiddetermina d-doża korretta ta' Ribavirin Mylan bbażata fuq il-piż tiegħek jew tat-tifel jew tifla li qed tiehu hsieb.

Testijiet tad-demmm standard ser jittieħdu biex jiġi eżaminat id-demmm tiegħek, il-kliewi u l-funzjoni tal-fwied.

- Testijiet tad-demmm se jsiru regolarment biex jgħinu lit-tabib tiegħek isir jaf jekk din il-kura hijiex qed taħdem.

- Mir-riżultati ta' dawn it-testijiet jiddependi jekk tabib tiegħek ibiddilx/jirrangax in-numru ta' kapsuli ibsin li int jew it-tifel jew tifla qed tiehu jew jekk jippreskrivix qis ta' pakkett differenti ta' Ribavirin Mylan, u/jew ibiddel it-tul ta' żmien għal kemm għandek tiehu din il-kura.
- Jekk int tiżviluppa problemi serji tal-kliewi jew tal-fwied, din il-kura ser titwaqqaf.

Id-doża rakkomandata, skont kemm jiżen il-pazjent, qed tintwera fit-tabella hawn taht:

1. Fittex il-linja li turi kemm l-adult jew it-tifel/tifla/adolesxenti jiżen.
Ftakar: Jekk it-tifel/tifla għandhom anqas minn 3 snin, m'għandekx tagħtih.
2. Aqra minn-naħa l-oħra tal-linja biex tara kemm għandek tiehu kapsuli ibsin.
Ftakar: Jekk it-tabib tiegħek jagħtik istruzzjonijiet differenti mill-ammonti li jidhru fit-tabella hawn taht, segwi l-istruzzjonijiet tat-tabib tiegħek.
3. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar id-doża, saqsi lit-tabib tiegħek

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Kapsula iebisa ta' Ribavirin Mylan għal użu orali – doża ibbażata fuq il-piż tal-gisem		
Jekk l-adult jiżen (kg)	Doża ta' Ribavirin Mylan tas-soltu	Numru ta' kapsuli ta' 200 mg
< 65	800 mg	2 kapsuli filghodu u 2 kapsuli filghaxija
65 – 80	1,000 mg	2 kapsuli filghodu u 3 kapsuli filghaxija
81 - 105	1,200 mg	3 kapsuli filghodu u 3 kapsuli filghaxija
> 105	1,400 mg	3 kapsuli filghodu u 4 kapsuli filghaxija
Jekk it-tifel/tifla/adolessenti jiżen	Doża ta' Ribavirin Mylan tas-soltu	Numru ta' kapsuli ta' 200 mg
47 – 49	600 mg	1 kapsuli filghodu u 2 kapsuli filghaxija
50 – 65	800 mg	2 kapsuli filghodu u 2 kapsuli filghaxija
> 65	ara d-doża ta' l-adulti u n-numru ta' kapsuli ibsin li jikkorrispondi	

Ibla' d-doża li ordnawlek ma' l-ilma u waqt l-ikel. Tomghodx il-kapsuli ibsin. Għal tifa u adolexxenti li ma jistgħux jibilgħu kapsula iebisa, hemm soluzzjoni orali ta' ribavirin.

Ftakar Ribavirin Mylan għandu jintuża biss flimkien ma' interferon alfa-2b għal infezzjoni bil-vajrus ta' l-epatite C. Għal tagħrif shiħ kun żgur li taqra s-sezzjoni “Kif għandek tiegħu” tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b.

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

Jekk tiegħu Ribavirin Mylan aktar milli suppost

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

Jekk tinsa tiegħu Ribavirin Mylan

Jekk qed tghati l-kura lilek innifsek, jew jekk int qed tiegħu hsieb tife/tifla li qed j/tiegħu Ribavirin Mylan flimkien ma' interferon alfa-2b, huwa għaliq d-doża li insejt kemm jista' jkun malajr fl-istess ġurnata. Jekk tghaddi ġurnata shiħa, iċċelkha mat-tabib tiegħek. M'għandekx tiegħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

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

4. Effetti sekondarji li jista' jkollu

Jekk jogħġbok taqra s-sezzjoni “Effetti sekondarji li jista' jkollu” tal-Fuljett ta' Tagħrif għal interferon alfa-2b.

Bhal kull mediċina oħra, l-użu ta' din il-mediċina b'mod konkomitanti ma' prodott li fih alpha interferon jista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għalkemm mhux dawn l-effetti mhux mixtieqa kollha jistgħu jseħħu, jistgħu jkunu jehtieġu attenzjoni medika jekk fil-fatt jseħħu.

Sistema Psikjatrika u Sistema Nervuża Ċentrali:

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

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

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqt kura ta' sena b' ribavirin ikkombinat ma' interferon alfa-2b, xi tfal u adolexxenti ma kibrux jew ma żiedux fil-piż daqs kemm ikun mistenni. Xi tfal ma laħqux it-tul mistenni fi żmien 1-12-il sena wara li temmew il-kura.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek mill-ewwel jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji waqt il-kura kombinata flimkien ma' prodott alfa interferon:

- ugiġh tas-sider jew sogħla persistenti; tibdil fit-taħbit tal-qalb, thossok qed tintilef minn sensazzjoni ta' konfużjoni, thossok dipress; hsibijiet ta' suwiċidju jew imġiba aggressiva, attentat ta' suwiċidju, hsibijiet dwar li thedded il-hajja ta' persuni oħra,
- tneħħim jew sensazzjoni ta' tingi
- problemi ta' l-irqad, issibha bi tqila biex tahseb jew tikkonċentra,
- ugiġh sever fl-istonku, purgar iswed jew qisu qatran, demm fil-purgar jew fl-awrina, ugiġh fin-naħa t'isfel tad-dahar jew fil-ġenbejn,
- ugiġh jew diffikultà biex tgħaddi l-awrina,
- tinfaraġ hafna,
- ikollok temperatura għolja jew dehxiel li jibdwara wara ftit gimgħat taħn meta bdiet il-kura,
- problemi tal-vista jew tas-smiġh,
- raxx qawwi jew hmura.

Dawn l-effetti li ġejjin kienu rrapportati b'kombinazzjoni ta' kapsuli ibsin ta' Ribavirin Mylan u prodott alfa interferon **fl-adulti**:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jista' jikkawża għeja, qtugħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofili (li jgħamlu aktar faċli li jaqbdur infezzjonijiet differenti),
- tbat biex tikkonċentra, thossok anżjuż jew nervuż, tibdil fil-burdati, thossok dipress jew irritabili, għajjen/a, problemi biex toqod jew biex tibqa' rieked,
- sogħla fil-vojt, ħalq xott, ħimġite (grieżem misluha),
- dijarea, sturdament, temperatura għolja, sintomi bħal ta' l-influwenza, ugiġh ta' ras, dardir, dehxiel bi tregħid, infezzjoni virali, rimettar, dgħufija,
- nuqqas t'aptit, tnaqqis fil-piż, ugiġh fl-istonku,
- ġilda xotta, ugiġh b'irritazzjoni jew hmura fis-sit ta' l-injezzjoni, jaqa' x-xagħar, ħakk fil-ġilda, wegħħat tal-muskoli, ugiġh fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Komuni jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli li jgħaqqdu d-demm li jissejhu plejtlets li jista' jwassal għal tbenġil minn xejn u fsada mingħajr raġuni, tnaqqis f'ċerti ċelluli bojod tad-demm li jissejhu limfociti li jgħinu biex jiġġieldu l-infezzjoni, tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (li tista' iġġiegħlek thossok għajjen, dipress, iżżid is-sensittività tiegħek għall-kesħa u sintomi oħra), zokkor jew uric acid żejjed (bħal gotta) fid-demm, livell baxx ta' calcium fid-demm, anemija severa,
- infezzjonijiet bil-funġi jew batteri, biki, aġitazzjoni, amnesija, tixkil tal-memorja, nervi, imġiba anormali, imġiba aggressiva, rabja, thossok konfuż, nuqqas ta' interess, disturbji mentali, tibdil fil-burdati, 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 ugiġh fl-għajnejn jew infezzjoni, għajnejn xotti jew bid-dmugħ, tibdil fis-smiġh jew fil-vuċi tiegħek, tisfir fil-widnejn, infezzjoni fil-widnejn, ugiġh fil-widnejn, xlieqa (herpes simplex), tibdil fit-togħma, titlef it-togħma, fsada tal-ħanek jew selħiet fil-ħalq, sensazzjoni ta' hrug fuq l-ilsien, ilsien misluh, ħanek iffjammat, problemi fis-snien, emigranja,

infezzjonijiet tal-passaġġ tan-nifs, sinuzite, tinfaraġ, soghla fil-vojt, tiehu n-nifs mghaġġel jew tbat biex tiehu n-nifs, imnieher imblukkat jew iqattar, ghatx, disturbi fis-sniien,

- hsejjes tal-qalb (hsejjes tat-tahbit tal-qalb mhux normali), uġigh fis-sider jew skumdità, thossok ser tintilef minn sensik, thossok hażin, fwawar, teghreq aktar, ma tkunx tiflah ghas-shana u teghreq b'mod eċċessiv, pressjoni baxxa jew għolja, palpitazzjonijiet (qalb thabbat bil-qawwa), qalb thabbat mghaġġla,
- tintefah, stitikezza, indigestjoni, gass fl-imsaren (flatus), žieda fl-aptit, imsaren irritati, iritazzjoni tal-prostata, suffeġra (gilda safra), purgar mahlul, uġigh fin-naha tal-lemin u mad-dawra tal-kustilji, fwied jikber, taqlib ta' l-istonku, bżonn li tghaddi l-awrina ta' spiss, tghaddi aktar awrina mis-soltu, infezzjoni fil-passaġġ ta' l-awrina, awrina mhux normali,
- pirjid mestrwali diffiċli, irregolari, jew ma jigix, perjids li jiġu hafna u jdumu aktar, uġigh mestrwali, disturbi ta' l-ovarji jew vagina, uġigh tas-sider, problemi ta' l-erezzjoni,
- ghamla tax-xagħar mhux normali, akne, artrite, tbengil, ekżema (gilda ffjammata, hamra, bir-lakk u xotta u jista' jkun hemm ukoll xi feriti li jnixxu), horriqija, sensittività li thoss tiżdieġ jew tonqos, disturbi tad-dwiefer, spażmi tal-muskoli, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż, uġigh fis-dmghajn jew riglejn, uġigh mnejn tinghata l-injezzjoni, uġigh fil-ġogi, idejn jirtodu, psorajż, idejn u ghekiesi imlahhmin jew minfuhin, sensittività għad-dawl tax-xemx, raxx b'feriti mghollijin b'tikek, hmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, wiċċ minfuh, glandoli jintefhu (modi tal-limf minfuhin), muskoli miġbudin, tumor (mhux speċifikat), mixi mhux stabbl, indeboliment ta' l-ilma.

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

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

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 persuna

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

Rari hafna: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10,000 persuna

- suwiċidju,
- puplesija (kaxxijiet ċerebrovaskulari).

Mhux magħruf, ma tistax issir stima mid-data disponibbli

- hsejjet dwar li thedded il-hajja 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 addizzjonali fit-tfal u l-adolexxenti

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu irrappurtati bil-kombinazzjoni ta' Ribavirin Mylan u prodott interferon alfa-2b **fi tfal u adolexxenti**:

Komuni hafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 minn kull 10 persuni

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli homor tad-demm (li jista' jikkawża gheja, qtugħ ta' nifs, sturdament), tnaqqis fin-newtrofilu (li jghamluha aktar faċli li jaqbdur infezzjonijiet differenti),

- tnaqqis fl-attività tat-tirojde (li jista' jgħamlek għajjen, dipress, iżid is-sensittività tiegħek għall-kesha u sintomi oħrajn),
- thossok dipress jew irritabili, thoss l-istonku mhux floku, thossok ma tiflahx, tibdil fil-burdati, għajjen/a, problemi biex torqod jew biex tibqa' rieked, infezzjoni virali, dgħjufija,
- dijarea, sturdament, temperatura għolja, sintomi bħal ta' l-influwenza, uġigh ta' ras, nuqqas jew zieda fl-aptit, tnaqqis fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' tkabbir (tul u piż), uġigh fin-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite, (grieżem misluhin), dehriet bi tregħid, uġigh fl-istonku, rimettar
- ġilda xotta, jehfief ix-xagħar, uġigh b'irritazzjoni jew hmura fis-sit ta' l-injezzjoni, telf tax-xagħar, hakk tal-ġilda, wegħhat tal-muskoli, uġigh fil-ġogi u fil-muskoli, raxx.

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni

- 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, zieda fl-attività tat-tirojde (li tista' tikkawża nervi, nuqqas ta' tolleranza għas-shana u għaraq żejjed, telf fil-piż, palpitazzjoni, tregħid),
- agitazzjoni, rabja, imġieba aggressiva, disturbi fl-imġieba, tbat biex tikkonċentra, instabilità emozzjonali, telf mis-sensi, thossok anzjuż jew nervuż, thoss il-bard, thossok konfuż, thossok ma tistax toqod, thossok bi nġhas, nuqqas ta' interess jew attenzjoni, tibdil fil-burdati, uġigh, irqad batut, hmar il-lejl, attentati ta' suwiċidju, tbat biex torqod, holm mhux normali, xewqa li tweġġa lilek innifsek,
- infezzjonijiet ta' batteri, rih komuni, infezzjonijiet tal-fungu, vista anormali, għajnejn xotti jew bi dmugh, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni jew uġigh jew infezzjoni fl-għajnejn, bidla fit-togħma, bidliet fil-vuċi tiegħek, xofftejn jinqasmu, sogħla, hanek iffjammat, tinfaraġ minn imniehrek, irritazzjoni fl-imnieher, uġigh fil-halq, faringite (grieżem misluhin), nifs mgħaġġel, infezzjonijiet tan-nifs, xofftejn bil-qxur u qsim fit-truf tal-halq, qutuh ta' nifs, sinużite, għatis, selhiet fil-halq, ilsien misluh, imneher inblukkat jew iqattar, uġigh fil-grieżem, uġigh tas-sniien, hofo fis-sniien, vertigo (thoss kollox idur bik), dgħjufija,
- uġigh fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb tħabbat bil-qawwa), rata mgħaġġla tal-qalb,
- funzjoni tal-fwied anormali,
- ittalla' mill-istonku, uġigh fid-dahar, awrina fis-sodda, stitikezza, disturbi gastro-esofagali jew rettali, inkontinenza, zieda fl-aptit, infjammazzjoni tal-membrana ta' l-istonku u l-imsaren, taqlib ta' l-istonku, purgar mahlul,
- disturbi fl-awrina, infezzjoni fl-passaġġ ta' l-awrina,
- pirjid mestrwali diffiċli, irregolari, jew ma jigix, perjids mestrwali qawwija hafna u jdumu, disturbi tal-vaġina, infjammazzjoni tal-vaġina, uġigh fit-testikli, żvilupp ta' xejriet maskili fil-ġisem,
- akne, tbengil, ekżema, ġilda iffjammata, hamra, thokkok u xotta li tista' tkun b'feriti li jnixxu), zieda jew tnaqqis fl-sensittività biex thoss, zieda fl-għaraq, zieda fil-movimenti tal-muskoli, muskoli ibsin, irritazzjoni jew hakk fis-sit mnejn tingħata l-injezzjoni, uġigh fid-dirghajn jew riglejn, disturbi tad-dwiefer, sensazzjoni ta' tnefnim jew tingiż, ġilda pallida, raxx b'feriti mgħollijn, tbat bi dbabar, idejn jirtogħdu, hmura tal-ġilda jew disturbi tal-ġilda, ġilda ttlef il-kulur, ġilda sensittiva għad-dawl, ferita fil-ġilda, nefha minħabba li jakkumula l-ilma żejjed, glandoli minfuħin (nodi tal-limf minfuħin), tregħid, tumor (mhux speċifikat).

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna

- imġieba anormali, disturbi emozzjonali, biża, holm ikrah,
- fsada tal-membrana mukuża li tiksi s-superfiċje ta' gewwa ta' tebqet il-ghajn, vista mċajpra, theddil, nuqqas ta' tolleranza għad-dawl, hakk fl-għajnejn, uġigh fil-wiċċ, hanek iffjammat,
- skumdità fis-sider, tbatija biex tiehu n-nifs, infezzjonijiet fil-pulmun, skumdità fl-imnieher, pnemonja, tharhir,
- pressjoni baxxa tad-demm,
- fwied imkabbar,
- uġigh mestrwali,
- hakk fiż-żona ta' l-anu (hniex jew askaridi), raxx bi bzieżaq (hruq ta' Sant' Antnin), tnaqqis fl-sensittività biex thoss, ġbid muskolari, uġigh fil-ġilda, ġilda pallida ġilda titqaxxar, hmura, nefha.

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

Ribavirin Mylan f'kombinazzjoni ma' prodott alfa interferon jista' jikkawża wkoll:

- anemija aplastika, aplażja pura tač-ċelluli homor (kundizzjoni fejn il-gisem waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli homor tad-demem); dan jikkawża anemija severa, li s-sintomi tagħha jinkludu gheja 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-halq, imnieher, għajnejn jew membrani mukużi oħrajn (erythema multiforme, sindrome ta' Stevens Johnson), nekrolizi tossika tal-gilda (bżieġaq u tqaxxir tas-saff ta' fuq tal-gilda).

L-effetti sekondarji oħra li ġejjin kienu rappurtati wkoll bit-tahlita ta' Ribavirin Mylan u prodott alfa interferon:

- ħsibijiet anormali, tisma jew tara affarjiet li mhumhiex preżenti, stat mentali mibdel, telf ta' l-orjentament,
- angjo-edema (nefha ta' l-idejn, saqajn, eghkiesi, wiċċ, xofftejn, halq, jew erjażem li jista' jikkawża diffikultà biex tibla' jew tiehu n-nifs),
- Sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (disturb awto-immuni li jaffettwa l-għajnejn, il-gilda 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 inkluz ħsara fir-retina, sadda ta' l-ferita tar-retina, infjammazzjoni tan-nerve ottiku, nefha ta' l-għajn u tikkek qieshom tajjar (jiffu maw dbabar bojod fuq ir-retina),
- erja addominali tintefah, hruq ta' stonku, tbatija fl-ippurgar jew uġigh waqt l-ippurgar,
- reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva akuta inkluzi urtikarja (horriqija), tbengil, uġigh qawwi f'xi drigh jew rigel, uġigh f'sieq jew koxxa, telf tal-nedda tal-moviment, ebusija, sarkojdożi (marda li l-karatteristika tagħha hija deni persistenti, telf tal-piż, uġigh fil-gogi u nefha, feriti fil-gilda u glandoli minfuhin).

Ribavirin Mylan flimkien ma' interferon alfa-2b jista' jikkawża wkoll:

- awrina skura, imhallba jew tikkur anormali,
- tbatija biex tiehu n-nifs, tikkur fil-mod kif thabbat qalbek, uġigh f'sidrek, uġigh li jinzel ma' dirghajk ix-xellugija, uġigh fil-manibola,
- tintilef minn-sensik,
- telf ta' l-użu tal-muskoli u għalhekk togħtor jew titlef is-sahha tal-muskoli tal-wiċċ, titlef is-sensazzjoni li tloss,
- titlef il-vista.

Int jew min jienu ħsieb il-kura ta' saħħtek għandu jċempel minnufih jekk tintebah bi kwalunkwe minn dawn is-sintomi.

Għal pazjenti koinfettati b'HCV/HIV li qed jirċievu Ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b, hemm riskju oghla ta' aċidosi lattika, insuffiċjenza epatika u abnormalitajiet tad-demem (reduction in red or white blood cells that fight infection, and blood clotting cells called platelets).

L-effetti sekondarji addizzjonali li ġejjin sehħew f'pazjenti li kienu ko-infettati b'HCV/HIV li kienu qed jirċievu Ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b: kandidjasi orali, bidliet fl-ammont u d-distribuzzjoni tax-xaham fil-gisem, tnaqqis fl-ammont ta' ċelluli bojod tad-demem, tnaqqis fl-aptit, żieda fil-gamma-glutamyltransferase (enzim prodott mill-fwied li hu assoċjat ma' ħsara bikrija fiċ-ċelluli tal-fwied), uġigh fid-dahar, żieda fl-ammont ta' amylase (enzima preżenti fid-demem) u aċidu lattiku, epatite, żieda fil-lipase (enzim meħtieġ għall-assorbiment u d-diġestjoni ta' nutrimenti fl-imsaren) u uġigh fid-driegħ/rigel.

Rappurtar ta' effetti sekondarji

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

5. Kif taħżen Ribavirin Mylan

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

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

Taħżinx il-flixxkun f'temperatura 'l fuq minn 30°C.

M'hemm l-ebda kundizzjonijiet speċjali għall-ħażna għal kapsuli ppakkjati fil-folji.

Tużax din il-medicina jekk tinnota kwalunkwe tibdil fid-dehra tal-kapsuli.

Tarmix medicini mal-ilma tad-drañaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek 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 Ribavirin Mylan

- Is-sustanza attiva hija r-ribavirin. Kull kapsula iebsa fiha 200 mg ta' ribavirin.
- Is-sustanzi l-oħra huma croscarmellose sodium, lactose monohydrate, microcrystalline cellulose, povidone. Il-qoxra tal-kapsula liha gelatine and titanium dioxide (E171). L-istampar fuq il-qoxra tal-kapsula fih shellac, propylene glycol, strong ammonia solution, colouring agents (E172, E132, E171).

Id-dehra ta' Ribavirin Mylan f'daqs tal-pakkett

Ir-Ribavirin Mylan kapsula iebsa hi kapsula iebsa, bajda, opaka, bi kliem stampat b'linka hadra.

Il-kapsula iebsa Ribavirin Mylan hi disponibbli f'daqsijiet ta' pakketti differenti:

Flixxkun ta' densità għolja tal-polyethylene (HDPE), magħluq b'għatu bil-kamin tal-polypropylene (PP) li ma jinfetx mit-tfal (CR). Daqsijiet tal-pakkett ta' 84, 112, 140 u 168 kapsula.

Folji:

Kaxxa tal-kartun li fiha 56 jew 168 kapsuli ibsin f'PVC/Aclar – Folji magħmula minn fojl tal-aluminju

Folji b'Doża tal-Unità:

Kaxxa tal-kartun li fiha 56x1, 84x1, 112x1, 140x1, 168x1 kapsuli ibsin f'PVC/Aclar – Folji perforati tad-doża tal-unità magħmula minn fojl tal-aluminju

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

It-tabib tieghek ser jagħtik riċetta għad-daqs tal-pakkett li jkun l-aħjar għalik.

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Generics [UK] Limited,
Station Close,
Potters Bar,
Hertfordshire,
EN6 1TL
United Kingdom

Manifattur

Penn Pharmaceutical Services Ltd
23-24 Tafarnaubach Industrial Estate,
Tredegar
Gwent, NP22 3AA
Ir-Renju Unit

McDermott Laboratories Ltd t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13
L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 0032 02 658 61 00

България

Generics [UK] Ltd
Тел.: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ceská republika

Mylan Pharmaceuticals s.r.o.
Tel: +420 274 770 201

Danmark

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Deutschland

Mylan dura GmbH
Tel: + 49-(0) 6151 9512 0

Eesti

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 9936410

España

Mylan Pharmaceuticals, S.L
tel: +34 93 378 6400

France

Mylan SAS
Tel: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska Generics [UK] Ltd

Luxembourg/Luxemburg

Generics [UK] Ltd
Tél/Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Magyarország

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Malta

George Borg Barthet Ltd
Tel: +356 21244205

Nederland

Mylan B.V
Tel: + +31 (0)33 2997080

Norge

Mylan AB
Tlf: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: ++43 1 416 24 18

Polska

Mylan Sp. z o.o.
Tel: +48 22 5466400

Portugal

Mylan Lda.
Tel: + 351 21 412 72 00

România

Generics [UK] Limited
Tel: + 44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenija

Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Ireland

Mc Dermott Laboratories Ltd t/a Gerard
Laboratories

Tel: 1800 272 272
or +353 (0)1 832 2250

Ísland

Mylan AB
Sími: + 46 8-555 227 50
(Sweden)

Italia

Mylan S.p.A
Tel: + +39/02-61246921

Κύπρος

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: +357 24656165

Latvija

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Lietuva

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Generics [UK] Ltd
Tél: +44 1707 853000
(United Kingdom)

Slovenská republika

Mylan s r. o
Tel: + 421 2 32 604 901

Suomi/Finland

Mylan OY
Puh/Tel: + 358 9-46 60 03

Sverige

Mylan AB
Tel: + 46 8-555 227 50

United Kingdom

Generics [UK] Ltd
Tel: +44 1707 853000

Dan il-fuljett kien approvat l-ahhar f'.

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

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzati

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

Anness IV

Konklużjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal tibdil fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta wiehed iqis ir-Rapport ta' Stima tal-PRAC dwar il-PSURs ta' prodotti mediċinali li fihom Ribavirin, **il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:**

Dan il-PSUSA jkopri perjodu ta' sena sal-punt tal-24 ta' Lulju 2013 fejn wara dal-perjodu waqfet tiddahhal aktar dejta.

L-MAH issottometta stima ta' sinjal dwar iperpigmentazzjoni fl-ilsien, kif ġie mitlub fil-PSUR preċedenti ta' Ribavirin. In-numru ta' każijiet ta' pigmentazzjoni fl-ilsien irrappurtati sal-lum b'ribavirin u/jew peginterferon alfa 2b, anke jekk xi whud minnhom ma kinux iddokumentati b'mod suffiċjenti, huwa sinifikanti. F'rapporti ta' każijiet fil-letteratura, b'mod ġenerali ġie rrappurtat razzjoni pożittiv għat-tnehhija tal-isfida tal-mediċina (bis-sintomi jtilqu bil-mod) wara li t-terapija anti-virali titwaqqaf li huwa favur li l-kawża hija l-mediċina. Din l-istima wasslet għall-konklużjoni li t-terapija ta' żewġ mediċini b'ribavirin u peginterferon tista' tinduċi pigmentazzjoni fl-ilsien. Għall-hekk il-PRAC jirrakkomanda li din ir-reazzjoni avversa tiġi inkluża fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC tal-prodott u r-reazzjonijiet li jittiehdu mill-halq ta' prodotti li fihom ribavirin. Il-fuljett ta' tagħrif għandu jiġi aġġornat skont dan.

Barra dan, kien innutat li r-reazzjonijiet avversi għall-mediċina li ġejjin għandhom jiġu inklużi f'kull informazzjoni tal-prodott tal-prodotti kollha li fihom ribavirin: tinnitus, pressjoni baxxa, vaskulite u iskemija ċerebrovaskulari. Fil-fatt il-PRAC jirrakkomanda li dawn ir-reazzjonijiet avversi għall-mediċina jiżdiedu fl-informazzjoni tal-prodott ta' dawk il-prodotti li fihom mhumex imsemmija.

Is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni ta' bidla fit-termim tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Abbazi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għall-prodotti mediċinali li fihom Ribavirin, is-CHMP huwa tal-opinjoni li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti mediċinali li fihom is-sustanza attiva Ribavirin huwa favorevoli jekk kemm-il oġġett jsiru t-tibdiliet proposti fl-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termim tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għandhom jinbidlu.