

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Teva 200 mg kapsuli iebsin

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ta' Ribavirin Teva fiha 200 mg ta' ribavirin

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula iebsa.

Bajda, opaka u intaljata b'linka blu.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Ribavirin Teva għandu jintuża f'terapija flimkien ma' mediċini oħra kif deskritt fis-sezzjoni 4.1. Jekk jogħġbok irreferi għas-60 minnjarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC – *Summary of Product Characteristics*) korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Ribavirin Teva għal informazzjoni addizzjonali dwar kif għandu jiġi preskritt dak il-prodott partikolari u għal aktar rakkomandazzjonijiet dwar id-dożaġġ meta jingħata flimkien ma' Ribavirin Teva.

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

Adulti

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

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

Popolazzjoni pedjatrika:

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

Nota: Għal pazjenti li jiżnu < 47 kg, jew li ma jistgħux jibilghu kapsuli, is-soluzzjoni orali ta' ribavirin hija disponibbli u għandha tittiehed kif jixraq

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

Tabella 1 Doża pedjatrika ta' ribavirin bażata fuq il-piż tal-ġisem meta tintuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b f'pazjenti pedjatriċi		
Piż tal-ġisem (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 għar-rakkomandazzjonijiet tad-doża fl-adulti	

a: 1 filghodu, 2 filghaxija

b: 2 filghodu, 2 filghaxija

Bidla fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Bidla fid-doża għall-adulti

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

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

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

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

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

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

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

Bidla fid-doża għall-pazjenti pedjatriċi

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

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

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

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

Populazzjonijiet speċjali

Anzjani (eta' ta' ≥ 65 sena)

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

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

Ribavirin jista' jintuża flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b (ara sezzjoni 4.4). L-għażla tal-formulazzjoni ta' ribavirin hija bbażata fuq il-karatteristiki individwali tal-pazjent.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ribavirin użat flimkien ma' antivirali oħra jidher b'mod dirett ma' ġewx determinati s'issa f'dawn il-pazjenti. Dejta mhux disponibbli.

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

Indeboliment tal-kliwi

Il-farmakokinetika ta' ribavirin tinbidel f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi minhabba tnaqqis fit-tneħħija apparenti tal-kreatinina f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliwi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbeda ribavirin. Pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' 30-50 mL/minuta) għandhom jingħataw doži jalternaw kuljum ta' 200 mg u 400 mg. Pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/minuta) u pazjenti b'mard tal-kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD - *End Stage Renal Disease*) jew fuq l-emođjalisi għandhom jingħataw ribavirin 200 mg/jum. **Tabella 4** tipprovdi linji gwida għal bidla fid-doża għal pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi. Pazjenti li għandhom funzjoni indebolita tal-kliwi għandhom jiġu monitorati b'attenzjoni fir-rigward tal-iżvilupp ta' anemija. M'hemmx dejta disponibbli dwar bidla fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliwi.

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

Indeboliment tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kapsuli ta' Ribavirin Teva għandhom jingħataw mill-ħalq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

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

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

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Emolisi

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

Kardjovaskulari

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

Riskju teratoġeniku

Qabel il-bidu ta' trattament b'ribavirin it-tabib għandu jinforma b'mod komprensiv kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa dwar ir-riskju teratoġeniku ta' ribavirin, il-ħtieġa ta' kontraċezzjoni effettiva u kontinwa, il-possibbiltà li l-metodi ta' kontraċezzjoni jistgħu jfallu u l-konsegwenzi possibbli ta' tqala jekk din isseħħ

waqt jew wara trattament b'ribavirin (ara sezzjoni 4.6). Għal monitoraġġ tat-tqala tal-laboratorju, jekk jogħġbok irreferi għal Testijiet tal-laboratorju.

Sensittività eċċessiva akuta

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

Funzjoni tal-fwied

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

Indeboliment tal-kliewi

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

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

Possibbiltà li taggrava l-immunosoppressjoni

Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun kienu rrapportati li jsehhu fi żmien 3 sa 7 ġimgħat wara l-għoti 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 reġġhetx sehhiet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kull waħda mill-kura waħedha (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin

Tossicità mitokondrijali u aċidożi lattika: Kawtela għandha tittiehed f'individwi li rrizultaw pożittivi għal HIV u li huma ko-infettati b'HCV li qed jirċievu trattament bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u l-trattament assoċjat b'interferon alfa/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għal HIV li qed jirċievu peginterferon ma' trattament ta' NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni l-markers ta' tossicità mitokondrijali u aċidosi lattika meta jingħata ribavirin. Għal aktar dettalji ara sezzjoni 4.5.

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

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

Pazjenti infettati fl-istess hin li jkunu qed jirċievu kemm trattament antiretrovirali (ARV - antiretrovirali) u kontra l-epatite għandhom jiġu osservati mill-qrib, bi stima tal-punteġġ ta' Child-Pugh tagħhom waqt it-trattament. Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' ribavirin għal rakkomandazzjonijiet dwar twaqqif jew bidla fid-doża. Pazjenti li jgħaddu għal dikumpensazzjoni epatika għandu jkollhom it-trattament tagħhom kontra l-epatite mwaqqaf minnufih u t-trattament tal-ARV assessjat mill-ġdid.

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

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

laboratorju” u sezzjoni 4.8). Pazjenti ttrattati b’ribavirin u zidovudine jinsabu f’riskju oghla li jiżviluppaw anemia; għalhekk l-użu ta’ ribavirin flimkien ma’ zidovudine mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Pazjenti b’għadd baxx ta’ ċelluli CD4:

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

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li għandhom jittiehdu fl-istess hin ma’ terapija ta’ HCV għal għarfien u ġestjoni minhabba t-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta’ tossiċitajiet li jikkoinċidu parzjalment ma’ dawg ta’ ribavirin.

Testijiet tal-laboratorju

Qabel ma tinbeda t-terapija il-pazjenti kollha għandhom isirulhom t-testijiet ematoloġiċi standard, testijiet tal-kimika tad-demem (għadd sħiħ u divrenzjali ta’ ċelluli tad-demem [CBC – *complete blood count*], l-għadd ta’ plejtlits, elettroliti, kreatinin fis-serum, testijiet tal-funzjoni tal-fwied, l-aċidu uriku) u testijiet tat-tqala. Livelli aċċettabbli fil-linja bażi li jistgħu jitqiesu bħala linji gwida qabel tinbeda t-terapija b’ribavirin huma:

Emoglobina	Adulti: ≥ 12 g/dL (nisa); ≥ 13 g/dL (irġiel)
	Tfal u adoloxxenti: ≥ 11 g/dL (nisa); ≥ 12 g/dL (irġiel)

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

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

Eċċipjent(i)

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f’kull pillola miksija b’rita, jiġifieri essenzjalment ‘hieles mis-sodium’.

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

Studji ta’ interazzjoni twettqu b’isf’adulti.

Ir-riżultati minn studji *in vitro* li fihom intużaw preparazzjonijiet ta’ mikrożomi tal-fwied kemm tal-bniedem kif ukoll tal-friegħ ma indikaw l-ebda metabolizmu ta’ ribavirin medjat mill-enżima ta’ cytochrome P450. Ribavirin ma jgħidix l-enżimi ta’ cytochrome P450. M’hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossiċità li ribavirin jinduċi l-enżimi tal-fwied. Għalhekk, hemm probabbiltà minima li jseħħu interazzjonijiet abbażi tal-enżima P450.

Ribavirin minhabba li jista’ jkollu effett inibitorju fuq inosine monophosphate dehydrogenase, jista’ jinterferixxi mal-metabolizmu ta’ azathioprine billi possibbilment iwassal għal akkumulazzjoni ta’ 6-methyl monophosphate (6-MTIMP), li hu assoċjat ma’ mijelotossiċità f’pazjenti ikkurati b’azathioprine. L-użu ta’ pegylated alpha interferons u ribavirin flimkien ma’ azathioprine għandu jiġi evitat. F’każijiet individwali fejn il-benefiċċju li jingħata ribavirin flimkien ma’ azathioprine iwassal għal riskju potenzjali, huwa rakkomandat li jkun hemm monitoraġġ ematoloġiku mill-qrib waqt l-użu ta’ azathioprine li jingħata fl-istess żmien sabiex jiġu identifikati sinjali ta’ majelotossiċità, f’liema żmien il-kura b’dawn il-mediċini għandu jitwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

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

L-ebda interazzjonijiet farmakokinetiċi ma kienu nnotati bejn ribavirin u peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi studju farmakokinetiku b’dożi multipli.

Antaċidi

Il-bijodisponibilità ta' ribavirin 600 mg kienet imnaqqsa meta ngħata flimkien ma' antaċidu li kien fih manjesju aluminju u simethicone; AUC_{0-24} tnaqqas b'14 %. Jista' jkun li l-bijodisponibilità tnaqqset f'dan l-istudju minhabba l-ittardjar tal-garr ta' ribavirin jew pH modifikata. Din l-interazzjoni reċiproka mhix ikkonsiderata klinikament rilevanti.

Analogi ta' nukleoside

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

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

Kull possibilità ta' interazzjoni tista' tippersisti sa xaharejn (hames half-lives għal ribavirin) wara l-waqfien tat-terapija b'ribavirin minhabba l-half-life twil (ara sezzjoni 5.3).

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

Riżultati konfliġġenti huma rapportati fil-letteratura medika dwar l-ġoti fl-istess żmien bejn abacavir u ribavirin. Xi tagħrif jissuġerixxi li pazjenti koinfettati b'HIV/HCV li qed jirċievu abacavir li fih ART jista' jkun f'rata ta' riskju iżgħar ta' rispons għal terapija b'pegylated interferon/ribavirin. Kawtela għandha tiġi eżerċitata meta ż-żewġ medicini jingħataw fl-istess hin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal kontra sezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pazjenti nisa

Ribavirin m'għandux jittolda minn nisa waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Għandha tingħata attenzjoni kbira b'it-tqala tkun evitata f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 5.3). It-terapija b'ribavirin m'għandhiex tinbeda qabel ma jinkiseb riżultat negattiv ta' test tat-tqala immedjatament qabel tinbeda t-terapija. Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw mezzi kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għal erba' xhur wara li jkun spiċċa t-trattament; matul dan iż-żmien għandhom isiru testijiet tat-tqala ta' rutina kull xahar (ara sezzjoni 4.4). Jekk it-tqala ssehh waqt it-trattament, jew sa erba' xhur minn wara li jintemm t-trattament, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju sinifikanti għal teratoġenicità ta' ribavirin għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti rġiel u n-nisa msieħba tagħhom

Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'imsieħba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jieħdu ribavirin (ara wkoll sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Ribavirin jakkumula fiċ-ċelluli u jiġi eliminat minn ġol-ġisem bil-mod hafna. Mhux magħruf jekk ribavirin li jinsab fl-isperma jeżerċita l-effetti teratoġeniċi possibbli jew dawk fuq il-ġeni fuq l-embriju/fetu tal-bniedem. Għalkemm tagħrif minn madwar 300 tqala b'missirijiet li ġew esposti għal ribavirin li ġew segwiti b'mod prospettiv, ma wrewx żieda fir-riskji ta' malformazzjonijiet meta mqabbla mal-popolazzjoni ġenerali, u lanqas xi skema speċifika ta' malformazzjoni, il-pazjenti rġiel jew is-sieħba nisa tagħhom li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir sabiex it-tnejn jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'ribavirin u għal seba' xhur wara t-trattament. Testijiet ta' rutina tat-tqala għandhom isiru kull xahar waqt dan iż-żmien. Raġel li s-sieħba

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 5** huma bażati fuq l-esperjenza ta' provi kliniċi f'pazjenti li kienu inkonsapevoli ttrattati għal sena shiha u wara t-tqeghid fis-suq. Għadd ta' reazzjonijiet avversi, ġeneralment attribwiti għal terapija b'interferon imma li ġew irrapportati fil-kuntest ta' terapija ta' epatite C (f'kombinazzjoni ma' ribavirin) huma wkoll elenkati f'**Tabella 5**. Ukoll, irreferi għal SmPCs ta' peginterferon alfa-2b u interferon 2b għal reazzjonijiet avversi li jistgħu jkunu attribwiti għal monoterapija

tal-interferon. Fil-klassifika tas-sistema tal-organi, ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati taht titli ta' frekwenzi bil-kategoriji li ġejjin: komuni hafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rapportati b'ribavirin ma' interferon alfa-2b pergilat jew interferon alfa-2b waqt provi klinici jew wara t-tqeghid fis-suq	
Klassifika tas-Sistema tal-Organ	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni batterika (li tinkludi sepsis), infezzjoni tal-fonghi, influwenza, infezzjoni fl-apparat respiratorju, brokite, herpes simplex, sinusite, otitis media, rinite, infezzjoni fil-passagg awrinarju
Mhux komuni	Infezzjoni fin-naha t'isfel tal-passagg respiratorju
Rari:	Pnewmonja*
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmu mhux speċifikat
Disturbi tad-dem u tas-sistema linfatika	
Komuni hafna:	Anemija, newtropenja
Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Rari hafna:	Anemija aplastika
Mhux magħruf:	Aplasja pura ta' ċellula ħamra, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombotika
Disurbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva għal medicina
Rari hafna:	Sarkoidosi*, artrite rewmatojdi (ġdida jew aggravata)
Mhux magħruf:	Sindromu Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematosi sistemiku, artrite rewmatojdi (ġdida jew aggravata), vaskulite, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urikarja, anġiodema, tidjiek tal-bronki, anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrina	
Komuni:	Ipotajrojdiżmu, Ipertajrojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u fl-innutrizzjon	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija, iperurikemija, ipokalcemija, dizidrazzjoni, zieda fl-aptit
Mhux komuni	Dijabete mellitus, ipertrigliceridemja
Disturbi psikjatriċi	
Komuni hafna:	Dipressjoni, insomnija, ansjeta, burdati emozzjonali, nuqqas ta' rqad
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, psikosi, mgieba aggressiva, konfużjoni, aġitazzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, mgieba mhux normali, nervożita, disturbi fl-irqad, tnaqqis fil-ħajra sesswali, apatija, holm mhux normali, biki
Mhux komuni:	Tenattivi ta' suwiċidju, attacchi ta' paniku, allucinazzjoni
Rari:	Disturbi bipolari
Rari hafna:	Suwiċidju*
Mhux magħruf:	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, manija*, tibdil fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni hafna:	Ugħħ ta' ras, sturdament, ħalq xott, tiddgħajjed il-koncentrazzjoni

Komuni:	Amnesija, indeboliment fil-memorja, sinkope, emigranja, atassja, treghid, parestesija, disfonja, telf fit-toghma, ipoestesija, iperestesija, ipertonja, nghanas, disturbi fl-attenzjoni, roghda, ipertonja, disgewsja
Mhux komuni	Newtropatija, newropatija periferika
Rari:	Attakki ta' puplesja (konvulsjoni)*, newropatija periferali*
Rari hafna:	Emorraġija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polinewropatija*
Mhux magħruf:	Puplesja fil-wieċċ, newropatiji (li jinkludu mononewropatiji)
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Disturbi fil-vista, vista mċajpra, konguntivite, irritazzjoni fl-ghajnejn, uġiġh fl-ghajnejn, vista abnormali, disturbi ta' glandola lakrimali, ghajnejn xotti
Rari:	Emorraġiji retinali*, retinopatiji (li jinkludu edema makulari)*, okklużjoni tal-arterja retinali*, okklużjoni tal-vina retinali*, newrite ottika*, papilloedema*, maqis fl-akuwita viżwali jew fil-kamp viżwali*, maqis ta' puplesja retinali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertiġini, impediment/telf tas-smiegħ, tinnite, uġiġh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjoni, takikardja
Mhux komuni	Infart mijokardjali
Rari:	Kardjomijopatiji*, aritmija*
Rari hafna:	Iskemija kardjaka
Mhux magħruf	Effużjoni perikardjali*, perikardite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, sinkope, fwawar
Rari	Vaskulite
Rari hafna:	Iskemija periferali*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni hafna:	Dispnea, sogħla
Komuni:	Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni tal-apparat respiratorju, kongestjoni tas-sinus, kongestjoni nażali, aktar tnixxija fil-passaġġ tal-arja ta' fuq, uġiġh faringolaringeali, sogħla mhix produttiva
Rari hafna:	Infiltrati pulmonari*, pnemonite*, pnemonite interstizzjali*
Disturbi gastrointestinali	
Komuni hafna:	Dijarea, remettar, tqalligh, uġiġh addominali
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, postumetti, kolite, uġiġh fil-kwadrant lemini ta' fuq, dispepsja, rifluss gastroesofageali*, glossite, ċeilite, distensjoni addominali, hanek bid-demm, ġingivite, ippurgar mahlul, disturbi tas-sniien, stitikezza, gass
Mhux komuni	Pankreatite, uġiġh fil-halq
Rari:	Kolite iskemika
Rari hafna:	Kolite ulċerattiva*
Mhux magħruf:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazzjoni fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Epatomegalija, suffejra, iperbilirubinemija*
Rari hafna:	Epatotossicità (li jinkludi mewt)*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Komuni hafna	Alopeċja, ħakk, ġilda xotta, raxx

Komuni:	Psorjasi, psorjasi aggravat, ekżema, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, raxx eritematsi, għaraq bil-lejl, iperidrosi, dermatite, akne, furunkulosi, eritema, urtikarja, disturbi tal-ġilda, tbenġil, żieda fl-għaraq, tessut tax-xagħhar mhux normali, disturbi fid-dwiefer*
Rari	Sarkoijdosi kutaneju
Rari ħafna:	Sindromu ta' Stevens Johnson*, nekrolisi epidermali tossika*, eritema multiforme*
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessut konnettiv	
Komuni ħafna:	Artralġja, uġiġh fil-muskoli, uġiġh muskoluskelettriku
Komuni:	Artrite, uġiġh tad-dahar, spażmi muskolari, uġiġh fl-estremittajiet
Mhux komuni	Uġiġh fl-għadam, debulizza fil-muskoli
Rari:	Rabdomijolisi*, mijositi*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Frekwenza biex tgħaddi l-awrina, poliurja, anormalità fl-urina
Rari:	Indeboliment renali, insuffiċjenza tal-kliewi*
Rari ħafna:	Sindromu nefrotiku*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	
Komuni:	Nisa: amenorrea, menorragja, disturbi menstrwali, dismenorrea, uġiġh fis-sider, disturb ovarjan, disturb vaġinali. Rġiel: impotenza, prostatite, ma jkunx hemm twebbis, Nuqqas ta' funzjoni sesswali (mhux speċifikata)*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħarfa	
Komuni ħafna:	Għeja, tneġhid, deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, irritabilità
Komuni:	Uġiġh fis-sider, dwejjaq fis-sider, edema periferali, thossok matluq, thossok mhux normali, għatx
Mhux komuni	Edema tal-wiċċ
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fil-piż
Komuni:	Qalb tgedwed

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

Deskrizzjoni ta' xi wħud mir-reazzjonijiet avversi

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

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

Żieda fl-aċidu uriku u fil-valuri indiretti ta' bilirubin assoċjati ma' emoliżi kienet osservata f' xi pazjenti trattati b' ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b fi provi kliniċi, imma l-valuri marru lura għal dawk tal-livelli bażi ta' riferiment wara erba' ġimgħat minn meta ntemmet it-terapija. Fost dawk il-pazjenti b' livelli ta' aċidu uriku għoli li kienu ttrattati bil-kombinazzjoni, kien hemm għadd żgħir

ħafna ta' pazjenti li żviluppaw gotta klinika, iżda hadd minnhom ma kellu bżonn tibdil fit-trattament jew kellu jitwaqqaf milli jipprosegwi bil-provi kliniċi.

Pazjenti infettati fl-istess ħin b'HCV/HIV

Għal pazjenti infettati fl-istess ħin b'HCV/HIV li qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b, reazzjonijiet avversi oħra (li ma kienux irrappurtati f'pazjenti b'infazzjoni waħda) li kienu rrappurtati fl-istudji bi frekwenza > 5 % kienu: kandidijażi orali (14 %), lipodistrofija akkwiziżta (13 %), tnaqqis fil-limfoċiti CD4 (8 %), tnaqqis fl-aptit (8 %), żieda fil-gamma-glutamyltransferase i (9 %), uġiġħ fid-dahar (5 %), żieda tal-amylase fid-demm (6 %), żieda fl-aċidu lattiku fid-demm (5 %), epatite ċitolitika (6 %), żieda fil-lipase (6 %) u uġiġħ fir-rigħel/driegħ (6 %).

Tossiċità mitokondrijali

Tossiċità mitokondrijali u aċidożi lattika kienu rrappurtati f'pazjenti pożittivi għall-HIV li kienu qed jirċievu kors ta' NRTI flimkien ma' ribavirin għall-infazzjoni fl-istess ħin b'HCV (ara sezzjoni 4.4).

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

Għalkemm tossiċitajiet ematoloġiċi ta' newtropaenja, tromboċitopenija u anemija seħħew b'mod aktar ta' spiss f'pazjenti li kellhom infazzjoni b'HCV/HIV fl-istess ħin, il-maġġoranza setgħat uġiġħ gestiti b'tibdil fid-doża u rari kien meħtieġ li jitwaqqaf it-trattament qabel iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). L-normalitajiet ematoloġiċi 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 taħt il-500 ċellula/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlets għal taħt 50,000/mm³ deher f'4 % (8/194) tal-pazjenti li kienu jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Anemija (emoglobina < 9.4 g/dL) kienet irrappurtata f'12 % (23/194) tal-pazjenti trattati b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tnaqqis fil-limfoċiti CD4:

Trattament b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-4 ġimġha mingħajr tnaqqis fil-perċentwali ċellulari ta' CD4+. It-tnaqqis fl-għadd 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' viraemja bl-HIV waqt it-terapija jew fiż-żmien ta' follow-up. Hemm tagħrif limitat (N = 25) dwar is-sigurtà f'pazjenti li jkollhom infazzjoni fl-istess ħin b'għadd ta' ċelluli CD4+ < 200/μL (ara sezzjoni 4.4).

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittieħdu fl-istess ħin ma' terapija HCV għal għarfien u ġestjoni tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta' tossiċitajiet li jikkoinċidu ma' dawk ta' Ribavirin meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra.

Popolazzjoni pedjatrika:

Flimkien ma' Peginterferon alfa-2b

Fi prova klinika b'107 pazjenti tfal u adoloxxenti (minn 3 snin sa 17-il sena) ittrattati b'terapija ta' kombinazzjoni ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin, modifikazzjonijiet tad-doża kienu meħtieġa f'25 % tal-pazjenti, bl-aktar komuni ikunu għal anemija, newtropaenja u telf fil-piż. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fi tfal u adoloxxenti kienu bħal dawk osservati f'adulti, għalkemm hemm tħassib speċifiku fuq it-tfal minhabba l-impediment tal-iżvilupp. Waqt it-terapija ta' kombinazzjoni li damet għal 48 ġimġha b'interferon alfa-2b pegilat u ribavirin, l-impediment tal-iżvilupp kien osservat, li f'xi pazjenti wassal għal tnaqqis fit-tul (ara sezzjoni 4.4). It-telf fil-piż u l-impediment tal-iżvilupp kienu komuni ħafna waqt il-kura (fi tmiem il-kura, it-tnaqqis medju mil-linja ta' riferiment tal-peċentili tal-piż u t-tul kienu ta' 15-il perċentil u 8 perċentili, rispettivament) u l-veloċità tal-iżvilupp kien impedit (< 3 perċentili f'70 % tal-pazjenti).

Fi tmiem l-24 ġimġha ta' follow-up ta' wara l-kura, it-tnaqqis mil-linja ta' riferiment tal-peċentili ta' piż u tul kienu għadhom 3 perċentili u 7 perċentili, rispettivament, u 20% tat-tfal baqa' jkollhom iżvilupp impedit (veloċità tal-iżvilupp < 3 perċentil). Erbgħa u disgħin minn 107 itfal kienu rreġistrati fil-prova ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin. L-effetti fuq it-ktabbir kienu inqas f'dawk it-tfal ikkurati għal 24 ġimġha milli f'dawk ikkurati għal 48 ġimġha. Minn qabel il-kura sat-tmiem tal-perjodu ta' segwitu fit-tul fost tfal ikkurati għal

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

Fil-fażi ta' kura ta' dan l-istudju, l-aktar reazzjonijiet avversi prevalenti fl-individwi kollha kienu d-deni (80%), uġiġh ta' ras (62%), newtopenija (33 %), għeja (30 %), anoreksja (29 %) u eritema fis-sit tal-injezzjoni (29 %). Individwi 1 biss ma komplix it-terapija bħala riżultat ta' reazzjoni avversa (tromboċitopenija). Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi rapportati fl-istudju kienet minn ħfief għal moderati fis-severità. Reazzjonijiet avversi severi kienu rapportati f'7 % (8/107) tal-individwi kollha u kienu jinkludu uġiġh fis-sit fejn ingħatat l-injezzjoni (1 %), uġiġh fl-estremità (1 %), uġiġh ta' ras (1 %), newtopenija (1 %), u deni (4 %). Reazzjonijiet avversi imporanti li haqqu f'dan il-popolazzjoni ta' pazjenti kienu nervożità (8 %), aggressjoni (3 %), rabja (2 %), dipressjoni/burdada depressa (4 %) u ipotajrojdiżmu (3 %) u 5 individwi hađu kura b'levothyroxine għal ipotajrojdiżmu u TSH elevat.

Flimkien ma' interferon alfa-2b

Fi provi kliniċi fuq 118-il tifel u tifla u adoloxxent bejn l-età ta' 3 snin sa 16-il sena, ikkurati b'terapija kkombinata ta' interferon alfa-2b u riavirin, 6 % waqfqu l-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' effetti avversi fil-popolazzjoni linjara ta' tfal u adoloxxenti li kienet studjata kien simili għal dak osservat fl-adulti, għalkemm l-impediment ta' żvilupp huwa ta' thassib speċifiku għall-popolazzjoni pedjatrika, peress li tnaqqis perċentili tat-tul (tnaqqis perċentwali medju tar-rata tat-tkabbir ta' 9 perċentili) u fil-perċentil tal-piż (tnaqqis perċentili medju ta' 13-il perċentil) kienu osservati waqt it-trattament. Fi żmien il-5 snin ta' follow-up wara t-trattament, it-tfal kellhom tul medju ta' 44 perċentil, li kien inqas mill-medjan tal-popolazzjoni normattiva u inqas mit-tul medju ta' riferiment medju tagħhom (48 perċentil). Għoxrin (21 %) ta' 97 tfal kellhom > 15-il perċentil inqas fil-perċentil tat-tul, li minnhom 10 mill-20 tifel u tifla kellhom > 30 perċentil inqas fil-perċentil tat-tul tagħhom mill-bidu tal-kura sat-tmiem il-perjodu fuq tul ta' żmien twil ta' follow-up (sa 5 snin). It-tul adult finali kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wera li 12 komplew juru nuqqas ta' > 15-il perċentwali, 10 sa 12-il sena wara t-tmiem tal-kura. Waqt it-terapija ta' kombinazzjoni li damet sejra għal 48 ġimgħa b'interferon alfa-2b, kien osservat li kien hemm impediment tal-iżvilupp, li wassal għal tnaqqis fit-tul adult finali f'xi pazjenti. B'mod partikolari, tnaqqis fit-tul perċentili medju mil-linja bażi sa tmiem il-follow-up fuq perijodu ta' żmien twil kien l-aktar prominenti fi tfal qabel l-età tal-pubertà. (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn hekk, ħsibijiet jew tentattivi ta' suwiċidju kienu rapportati b'mod aktar ta' spiss meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (2.4 % vs 1 %) waqt it-trattament u fis-6 xhur wara t-trattament. Bħal fil-każ ta' pazjenti adulti, tfal u adoloxxenti kellhom ukoll reazzjonijiet psikjatriċi avversi oħra (eż., dipressjoni, burdata emozzjonali, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, disturbi mnejn ingħatat l-injezzjoni, deni, anoreksja, remettar, u burdata emozzjonali b'mod aktar frekwenti fit-tfal u l-adoloxxenti meta mqabbla mal-pazjenti adulti. 30% tal-pazjenti kellhom bżonn tibdil fid-doża, l-aktar minhabba anemija u newtopenja.

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

Reazzjonijiet avversi rapportati elenkati f'**Tabella 6** huma bażati fuq l-esperjenza minn żewġ provi kliniċi, multicentrali, fi tfal u adoloxxenti li għalihom intużaw ribavirin ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b. Fi hdx il-kategorija tas-sistema tal-organi, reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt 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 $< 1/100$). Fi hdx kull raggruppament ta' frekwenzi, effetti mhux mixtieqa huma preżentati b'mod li l-aktar serji jidhru l-ewwel

Tabella 6 Reazzjonijiet avversi komuni rapportati b' mod komuni, komuni u mhux komuni waqt il-provi kliniċi fi tfal u adoloxxenti b' ribavirin ma' ribavirin f' kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b

Klassifika tas-Sistema tal-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni tal-fungu, infezzjoni batterika, infezzjoni pulmonari, nażofaringite, faringite streptokokkali, otitis media, sinusite, tnawwir ta' snien, influwenza, herpes orali, herpes simplex, infezzjoni tal-passaġġ awrinarju, vaginite, gastroenterite
Mhux komuni	Pnewmonja, askarjasi, enterbijasi, herpes zoster, ċaflu
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmu mhux speċifikat
Disturbi tad-demm u tas-sistema linfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, newtopenija
Komuni:	Thromboċitopenija, limfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrina	
Komuni ħafna:	Ipotajrojdiżmu
Komuni:	Ipertajrojdiżmu, viriliżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	
Komuni ħafna:	Anoreksja, zieda fl-apetit, tnaqqis fl-apetit
Komuni:	Ipertrigliceridemja, iperurikemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, nuqas ta' rqad, burdati emozzjonali
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, aggressjoni, konfużjoni, jaffettwa l-lijabilita, disturbi ta' mgieba, agitazzjoni, ħmar il-lejl, anksjetà, burdata mibdula, irrikwitezza, nervożità, disturbi fl-irqad, ħolm mhux normali, apatija
Mhux komuni	Mgieba anormali, burdata depressa, disturbi emozzjonali, biża', ħmar il-lejl
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras, sturdament
Komuni:	Iperkinesja, disfonja, tregħid, paresteżija, iperestesija, ipoestesija, tiddghajjef il-koncentrazzjoni, nghanas, disturbi fl-attenzjoni, kwalita' ħażina ta' rqad.
Mhux komuni	Newralġja, letargija, iperattività psikomotorili
Disturbi fl-ghajnejn	
Komuni:	Konguntivite, ugħigh fl-ghajnejn, vista mhux normali, disturbi fil-glandola lakrimali
Mhux komuni	Emorragija konguntivali, ħakk fl-ghajnejn, keratite, vista m'cajpra, fotofobija
Disturbi tal-widnejn u tas-sistema labirintika	
Komuni	Vertiġini
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Takikardja, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Sfurija, fwawar
Mhux komuni	Pressjoni baxxa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Dispnea, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni nasali, irritazzjoni nasali, rinorrea, għatis, ugħigh faringolaringeali
Mhux komuni	Tharhir, dwejjaq nażali

Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna:	Ugħigh addominali, ugħigh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq, remettar, dijarea, dardir
Komuni:	Ulċeri fil-ħalq, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftusa, dispepsja, kejlasi, glossite, rifluss gastroesofageali, disturbi fir-rektum, disturbi gastrointestinali, stitikezza, ippurhar merħi, ugħigh fis-sniien, disturbi fis-sniien, dwejjaq fl-istonku, ugħigh fil-ħalq
Mhux komuni	Ġingivite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Funzjoni epatika anormali
Mhux komuni	Epatomegali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taħt il-ġilda	
Komuni ħafna:	Alopeċja, raxx
Komuni:	Ħakk, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx maqsumi popolari, ekzema, iperidrozi, akni, disturbi tal-ġilda, disturbi tad-dwiefer, tibdil fil-kulur tal-ġilda, ħakk-ġilda xotta, eritema, tbengil
Mhux komuni	Disturbi fil-pigmetazzjoni, dermatite atopika, qxur tal-ġilda
Disturbi muskoluskeletriċi u tat-tessut konnettiv	
Komuni ħafna:	Artralġja, ugħigh fil-muskoli, ugħigh muskoluskeletriku
Komuni	Ugħigh fl-estremittajiet, ugħigh fid-dahar, kontrattazzjoni tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Enuresi, disturbi b'leġ tghaddi l-awrina, inkontinenza fl-awrina, proteinurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	
Komuni:	Nisa: amenorrea, menorraġja, disturbi menstrwali, disturbi vaginali Irġie: ugħigh testikulari
Mhux komuni	Nisa: dismenorrea
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Gheja, tertir, deni, mard bħal tal-influwenza, astenja, thossok ma tiflaħx, irritabilità
Komuni:	Ugħigh fis-sider, edema, ugħigh, thossok ksaħt.
Mhux komuni	Dwejjaq fl-istonku, ugħigh fil-wieċ.
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fir-rata tat-tkabbir (tnaqqis fit-tul u/jew piż għall-età),
Komuni	Żieda fil-livell tal-ormon li jstimula t-tirojdi, żieda f'tioglobulin
Mhux komuni	Antikorp tal-antitirojdi pożittiv
Korrmient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	
Komuni:	Qtuġ tal-ġilda
Mhux komuni	Kontużjoni

Ħafna mill-bidlet fil-valuri tal-laboratorju fil-prova klinika ta' ribavirin/peginterferon alfa-2b kienu ħfief jew moderati. Tnaqqis fl-emoglobina, ċelluli tad-demem bojod, plejtlits, newtrofili u židiet fil-bilirubnin għandhom mnejn ikunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża jew twaqqif permanenti tat-terapija (ara sezzjoni 4.2). Filwaqt li bidlet fil-valuri tal-laboratorju kienu osservati f'xi pazjenti kkurati b'ribavirin użat flimkien ma' peginterferon alfa-2b fil-prova klinika, il-valuri rritornaw għal-livelli ta' riferiment fi żmien ftit gimghat wara li ntemmet 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-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

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

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Ribavirin huwa analugu sintetiku ta' nucleosajd li wera attività *in vitro* kontra xi RNA u DNA tal-virusis. Il-mekkaniżmu li bih Ribavirin flimkien ma' prodotti mediċinali oħra jgħaddi l-effetti tiegħu kontra HCV mhux magħruf. Formulazzjonijiet orali tal-monoterapija ta' ribavirin kienu mistharrġa bħala terapija għal epatite Ċ kronika f'diversi provi kliniċi. Ir-riżultati ta' dan l-istudju wera li l-monoterapija b'ribavirin ma kellha l-ebda effett fuq l-eliminazzjoni tal-virus tal-epatite (HCV RNA) jew fit-titjib tal-istoloġija epatika wara 6 xhur sa 12-il xahar ta' terapija u 6 xhur ta' follow-up.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ribavirin flimkien ma' Sustanza Antivirali li tan-dem b'mod Dirett (DAA - Direct Antiviral Agent):

Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC tad-DAA korrispondenti għal deskrizzjoni shiħa tad-data klinika dwar kombinazzjoni ta' dan it-tip.

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

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

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

Pazjenti inkonsapevoli

Tliet provi eżaminaw l-użu ta' ribavirin + interferon alfa-2b (C95-132 u I95-143). Fil-każijiet kollha, it-trattament kien għal sena b'follow-up ta' sitt xhur. Ir-rispons sostnut fit-tmiem il-follow-up żdied b'mod sinifikanti fiż-żieda ta' ribavirin ma' interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0.001$).

Fil-provi kliniċi C95-132 u I95-143, it-terapija bil-kombinazzjoni ribavirin + interferon alfa-2b intweriet li kienet aktar effettiva mill-monoterapija b'interferon alfa-2b (irdoppjar fir-rispons sostnut). It-terapija kombinata naqqset ukoll ir-rata tan-numru ta' pazjenti li rkadew. Dan kien jgħodd għall-ġenotipi kollha ta' HCV, b'mod partikolari għall-Ġenotip 1, li fih ir-rata ta' pazjenti li rkadew naqqset bi 30 % meta mqabbla ma' monoterapija b'interferon alfa-2b.

Fil-prova klinika C/I98-580, 1530 pazjent inkonsapevoli kienu trattati għal sena b'wieħed mill-programmi ta' kombinazzjoni li ġejjin

- Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgha) (n = 511)
- Ribavirin (1,000/1,200 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgha għal xahar wiehied 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 tliet darbiet fil-ġimgha) (n = 505)

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

Il-ġenotip tal-HCV u l-valuri bażi tal-viral load huma fatturi ta' tbassir li huma magħrufa li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Madankollu, ir-rati ta' rispons f'din il-prova kienu muriġa li kienu dipendenti wkoll fuq id-doża ta' ribavirin mogħtija flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b. F'dawl il-pazjenti li rċevew > 10.6 mg/kg ribavirin (doża ta' 800 mg f'pazjent tipiku ta' 75 kg), hu x'inhu l-ġenotip jew il-viral load, ir-rati ta' rispons kienu oghla b'mod sinifikanti f'dawk il-pazjenti li rċevew ≤ 10.6 mg/kg ribavirin (Tabella 7), filwaqt li r-rati ta' rispons f'pazjenti li rċevew > 13.2 mg/kg ribavirin kienu nil-fatt oghla.

Tabella 7 Rati ta' rispons sostnut b'ribavirin + peginterferon alfa-2b (skont id-doża ta' ribavirin [mg/kg], il-ġenotip u l-viral load)				
Ġenotip HCV	Doża ta' Ribavirin (mg/kg)	P 1.5/R	P 0.5/R	I/R
Il-Ġenotipi kollha	Kollha	54 %	47 %	47 %
	≤ 10.6	50 %	41 %	27 %
	> 10.6	61 %	48 %	47 %
Ġenotip 1	Kollha	42 %	34 %	33 %
	≤ 10.6	38 %	25 %	20 %
	> 10.6	48 %	34 %	34 %
Ġenotip 1 ≤ 600,000 IU/mL	Kollha	73 %	51 %	45 %
	≤ 10.6	74 %	25 %	33 %
	> 10.6	71 %	52 %	45 %
Ġenotip 1 > 600,000 IU/mL	Kollha	30 %	27 %	29 %
	≤ 10.6	27 %	25 %	17 %
	> 10.6	37 %	27 %	29 %
Ġenotip 2/3	Kollha	82 %	80 %	79 %
	≤ 10.6	79 %	73 %	50 %
	> 10.6	88 %	80 %	80 %

P1.5/R 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 MIU)

Fil-prova separata, 224 pazjent b'ġenotip 2 jew 3 ingħataw peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogramma/kg minn ta' 11-il għada, darba fil-ġimgha, flimkien ma' ribavirin bejn 800 mg u 1,400 mg p.o. għal 6 xhur (bażat fuq il-piż tal-ġisem, kien hemm tlett pazjenti biss li kienu jiżnu > 105 kg, irċevew id-doża ta' 1,400 mg) (Tabella 8). Erbgħa u għoxrin % kellhom bridging fibrosis jew ċirrozi (Knodell 3/4).

Tabella 8 Rispons Viroloġiku fl-Aħħar tal-Kura, Rispons Viroloġiku Sostnut u dawk li Rkadeu skont Ġenotip HCV u <i>Viral Load</i> *			
	Ribavirin 800-1,400 mg/jum ma' peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg darba fil-ġimgha		
	Rispons fl-Aħħar tal-kura	Rispons Viroloġiku Sostnut	Rata ta' kemm irkadeu
Individwi kollha	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)

HCV 2 ≤ 600,000 IU/mL	100 % (42/42) 100 % (20/20)	93 % (39/42) 95 % (19/20)	7 % (3/42) 5 % (1/20)
> 600,000 IU/mL	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3 ≤ 600,000 IU/mL	93 % (169/182) 93 % (92/99)	79 % (143/182) 86 % (85/99)	14 % (24/166) 8 % (7/91)
> 600,000 IU/mL	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

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

Is-sitt xhur ta' kura ta' din il-prova kienu ttollerati aħjar minn fil-prova originali bit-taħlita, 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 taħt il-ġilda, darba kuljum, flimkien ma' ribavirin agġustat skont il-piż. Ir-rata globali tar-rispons sostnut wara kura ta' 24 ġimgħa kienet 50 %. Wieċed u erbghin fil-mija tal-individwi (97/235) kellhom livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu mar-4 ġimgħa u mal-24 ġimgħa tat-terapija. F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' 92 % (89/97) li kellhom rispons viroloġiku sostnut. Ir-rata għolja li nkisbet f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti giet identifikata f'analizi li saret waqt li kien għaddej l-istudju (n=49) u kkonfermata b'mod prospettiv (n=48).

Dejta storika limitata tindika li kura għal 48 ġimgħa tista' tkun trankwila ma' rata ta' rispons sostnut oghla (11/11) u ma' riskju aktar baxx li jirkadu (0/11 imqabbel ma' 5/95 fil-24 ġimgħa ta' wara l-kura).

Prova klinika kbira randomized qabblet is-sigurtà u l-effikaċja tal-kura għal 48 ġimgħa ma' żewġ korsijiet ta' peginterferon alfa-2b/ribavirin [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg u 1 µg/kg minn taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa kemm flimkien ma' ribavirin 800 sa 1,400 mg f'pilloli kuljum (maqsuma f'żewġ dożi)] u peginterferon alfa-2a 180 µg minn taħt il-ġilda darba fil-ġimgħa ma' ribavirin 1,000 sa 1,200 mg f'pilloli kuljum (maqsuma f'żewġ dożi) f'3,070 adult li għad li ma' kienet kura qabel 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 ġimgħa wara l-kura (ara Tabella 9).

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

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

* Essej ta' PCR għall-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.

Fit-tliet gruppi ta' kura kollha, rati ta' rispons viroloġiku sostnut kienu simili. F'pazjenti ta' nisel Afrikan-Amerikan (li huwa magħruf bħala fattur ta' pronjożi batut għas-suċċess tat-tneħħija tal-HCV), kura b'terapija kombinata ta' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg)/*ribavirin* wasslet għal rispons viroloġiku sostnut oġġla meta mqabbel ma' doża ta' peginterferon alfa-2b 1µg/kg. Bid-doża ta' 1.5 µg/kg peginterferon alfa-2b ma' *ribavirin*-rati ta' rispons viroloġiku sostnut kienu aktar baxxi f'pazjenti b'ċirrozi, f'pazjenti b'livelli ta' ALT normali, f'pazjenti ta' viral load > 600,000 IU/mL mal-linja bażi, u f'pazjenti li għandhom > 40 sena. Il-pazjenti Kawkażi kellhom rati ta' rispons viroloġiku sostnut oġġla meta mqabbla mal-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 hađu din il-kura qabel

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

Tabella 10 Valur Imbassar għar-Rispons Viroloġiku Sostnut Waqt Il-Kura waqt Terapija Kombinata bi peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/*ribavirin* 800-1,400 mg

	Negattiv			Pożittiv		
	L-ebda rispons fil-Ġimgha ta' Kura	L-Ebda Rispons Sostnut	Valur Imbassar Negattiv	Rispons fil-Ġimgha ta' Kura	Rispons Sostnut	Valur Imbassar Pożittiv
Ġenotip 1*						
Ma' Ġimgha 4*** (n= 950)						
HCV-RNA negattiv	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negattiv jew tnaqqis ta' ≥ 1 log 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 tnaqqis ta' ≥ 2 log fil-viral load	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Ġenotip 2, 3**						
Ma' Ġimgha 12 (n=215)						
HCV-RNA negattiv jew tnaqqis ta' ≥ 2 log fil-viral load	2	1	50 % (1/2)	21 3	177	83 % (177/213)

*Ġenotip 1 jirċievu 48 ġimgha ta' kura

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

***Ir-riżultati li qed jidhru huma meħudin f'hin speċifiku. Pazjent seta' kien nieqes jew kellu riżultat differenti għal Ġimgha 4 jew ġimgha 12.

+ Dawn il-kriterji intużaw fil-protokol: Jekk l-HCV-RNA ta' ġimgha 12 huwa pożittiv u hemm tnaqqis ta' $< 2\log_{10}$ 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' ttestja mill-ġdid ma' ġimgha 24 u jekk jiġi pożittiv, il-pazjenti jkollhom iwaqqfu l-kura.

Pazjenti koinfettati b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HIV u HCV. Ir-rispons għal trattament f'dawn iż-żewġ provi jidher f'**Tabella 11**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju multiċentru u każwali li fih ħadu sehem 412-il pazjent arwolat li ma kinux ġew ittrattati qabel għal epatite C u li kellhom ukoll infezzjoni b'HIV. Il-pazjenti ngħataw b'mod każwali jew ribavirin (800 mg/jum) flimkien ma' peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimgha) jew Ribavirin (800 mg/jum) flimkien ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW) għal 48 ġimgha b'perijodu ta' follow-up għal 6 xhur. L-istudju 2 (P02080) kien studju każwali b'centru wieħed li fih ġew arwolati 95 pazjent adult b'epatite C kronika li ma kienux trattati qabel u li kellhom l-HIV fl-istess hin. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) flimkien ma' peginterferon alfa-2b (100 jew 150 µg/ġimgha skont il-piż) jew ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) flimkien ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW). It-tliet ta' terapija kien 48 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur ħlief għal pazjenti infettati b'ġenotipi 2 jew 3 u viral load $< 800,000$ IU/mL (Amplicor) li kienu trattati għal 24 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur.

Tabella 11 Rispons viroloġiku sostnut skont il-ġenotip wara ribavirin ngħata flimkien ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti koinfettati 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)	Value p ^a	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/ġimgha)	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0.047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0.017
Ġenotip 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (5/11)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

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

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

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

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

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

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

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

Rispons histoloġiku

Bijopsiji tal-fwied ittiehdu qabel u wara t-trattament fi Studju 1 u kienu disponibbli għal 210 mill-412-il individwu (51 %). Kemm-il punteġġ Metavir u l-grad Ishak naqsu fost l-individwi ttrattati b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b. Dan it-tnaqqis kien sinifikanti fost dawk li wrew rispons (-0.3 għal Metavir u -1.2 għal Ishak) u stabbli (-0.1 għal Metavir u -0.2 for Ishak) fost dawk li ma kellhomx rispons. Mil-lat ta' attività, madwar terz ta' dawk li kellhom rispons sostnut urew

titjib u hadd ma mar għall-aġġar. Ma deherx titjib mil-lat ta' fibrosi f' dan l-istadju. L-isteatosi tjebet b' mod sinifikanti f' pazjenti infettati b' HCV ta' Ġenotip 3.

Pazjenti li kienu kkurati qabel

Kura mill-ġdid ta' pazjenti li kienu f'leww għall-kura li tkun ingħatat qabel (pazjenti li rkadew u li ma kellhomx rispons għall-kura) b' peginterferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin: Fi prova mhux kumparattiva, 2,293 pazjent b' fibrozi moderata għal severa li kienu f'leww għall-kura li ngħataw qabel b' tahlita ta' interferon alfa/ribavirin kienu kkurati 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 ingħatat qabel kien definit b' hla rkadar jew nuqqas ta' rispons (HCV-RNA pożittiv fi tmiem mill-anqas 12-il ġimgħa ta' kura).

Pazjenti li kienu HCV-RNA negattivi f' Ġimgħa 12 tal-Kura komplew il-kura għal 48 ġimgħa u kienu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Rispons f' ġimgħa 12 kien definit b' hla HCV-RNA li ma setgħax jitkejjel wara 12-il ġimgħa ta' kura. Rispons Virologiku Sostnut (SVR) huwa definit b' hla HCV-RNA li ma jistax jitkejjel mal-24 ġimgħa wara l-kura (Tabella 12).

Tabella 12 Rati ta' Rispons għall-kura mill-ġdid f' każi fejn il-kura ta' qabel kienet falliet					
	Pazjenti b' HCV-RNA li ma setgħax jitkejjel f' ġimgħa tal-kura 12 u SVR wara kura mill-ġdid				
	interferon alpha/ribavirin		peginterferon alfa/ribavirin		Popolazzjoni globali*
	Ġimgħa ta' rispons 12 % (n/N)	SVR % (n/N) CI ta' 99%	Ġimgħa ta' rispons 12 % (n/N)	SVR % (n/N) CI ta' 99%	SVR % (n/N) CI ta' 99%
B' mod globali	38.6 (549/1,423)	59.4 (326/549) 54.0, 64.8	33.5 (272/813)	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) 53.7, 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)	54.2 (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	18.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Ġenotip 1/4	23.0 (182/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Ġenotip 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0
Ġenotip 1					
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 tal-Fibrozi ta' METAVIR					

F2	46.0 (193/420)	66.8 (129/193) 58.1, 75.6	33.6 (78/232)	57.7 (45/78) 43.3, 72.1	29.2 (191/653) 24.7, 33.8
F3	38.0 (163/429)	62.6 (102/163) 52.8, 72.3	32.4 (78/241)	51.3 (40/78) 36.7, 65.9	21.9 (147/672) 17.8, 26.0
F4	33.6 (192/572)	49.5 (95/192) 40.2, 58.8	29.7 (116/390)	44.8 (52/116) 32.9, 56.7	16.5 (159/966) 13.4, 19.5
Linja baži 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 bhala HCV-RNA fis-serum/plażma pożittiv fi tmiem it-12-il ġimgħa ta' kura. HCV-RNA fil-plażma jitkejjel b'assaġġ ta' reazzjoni tal-katina tal-polymerase kwantitattiv ibbaża fuq riċerka minn laboratorju ċentrali.

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

B'mod globali, madwar 36 % (821/2.286) tal-pazjenti kellhom livell ta' HCV-RNA fil-plażma li ma setgħux jitkejjlu mat-12-il ġimgħa ta' terapija mkejla permezz ta' test ibbażat fuq riċerka (limitu li seta' jitkejjel 125 IU/mL). F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' rispons viroloġiku sostnut ta' 56 % (463/823). Għall-pazjenti li kienu f'għat-terapija li kienu ingħatat qabel b'interferon mhux pegilat jew interferon pegilat u negattivi ma' ġimgħa 12, l-rata ta' rispons sostnut kienu ta' 59 % u 50 %, rispettivament. Fost 480 pazjent b'>2 log tat-tnaqqis virali iżda b'ammont ta' vajrus li jista' jiġi mkejjele ma' ġimgħa 12, b'kollox 188 pazjent komplet it-terapija. F'dawk il-pazjenti, l-SVR kien 12 %.

Dawk li ma kellhomx rispons għat-terapija li ingħatat qabel b'interferon alfa pegilat/ribavirin kellhom anqas ċans li jiksibu rispons f'ġimgħa 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 25 f'ġimgħa 12, kien hemm differenza żgħira fi SVR irrISPettivament minn jekk kienetx ingħatat kura minn qabel jew jekk kienx hemm rispons qabel.

Trattament mill-ġdid ta' pazjenti li rkadew b'trattament kkombinat b'ribavirin u interferon alfa-2b
Żewġ studji li eżaminaw l-użu kkombinat ta' ribavirin u interferon alfa-2b f'pazjenti li jirkadu (C95-144 u I95-145); 346 pazjent b'epatite kronika li kienu diġà rkadew b'trattament ta' interferon li ngħata qabel, kienu ttrattati għal sitt xhur ta' follow-up. Terapija ta' kombinazzjoni b'ribavirin u interferon alfa-2b irriżultat f'rispons viroloġiku sostnut li kien għaxar darbiet oġhla minn dak b'interferon alfa-2b wahdu (49 % vs 5 %, p < 0.0001). Dan il-benefiċċju baqa' jinżamm irrISPettivament minn fatturi standar li jpassru r-rispons għal interferon alfa-2b bħal livell tal-virus, ġenotip ta' HCV u l-istadji histoloġiċi.

Informazzjoni dwar l-effikaċja fit-tul - Adulti

Żewġ studji kbar ta' follow-up fuq perijodu fit-tul li għalihom ġew arwolati 1,071 pazjent u 567 pazjent wara trattament fi studji minn qabel b'interferon alfa-2b mhux pegilat (bi jew mingħajr ribavirin) u interferon alfa-2b pegilat (bi jew mingħajr ribavirin), rispettivament. L-għan tal-istudji kien sabiex jiġi evalwat kemm idur ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u sabiex jiġi stmat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi. Mill-anqas 5 snin ta' follow-up fit-tul intemm wara kura fuq 462 pazjent u 327 pazjent, rispettivament. Tnax minn 492 li sostnew ir-rispons u 3 biss minn 366 pazjent li sostnew r-rispons irkadew, rispettivament, fl-istudji.

L-istima Kaplan-Meier għal rispons sostnut fuq tul ta' 5 snin hija 97 % (95 % CI: 95-99 %) għal pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b mhux pegilat (bi jew mingħajr ribavirin), u hija 99 %

(95 % CI: 98-100 %) għal pazjenti li kienu qed jirċievu interferon alfa-2b pegilat (bi jew minghajr ribavirin). SVR wara kura b'HCV kroniku b'interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat, bi jew minghajr ribavirin) wassal għal tnehhija fuq terminu ta' żmien twil tal-virus b'hekk tgħaddi l-infezzjoni epatika 'b'kura' klinika minn HCV kronika. Madankollu, dan ma jeliminax il-possibilità li jseħhu każijiet epatici f'pazjenti b'ċirrozi (li jinkludi epatokarċinoma).

Popolazzjoni pedjatrika

Effikaċja klinika u sigurtà

Ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b

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

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

a: Rispons għall-kura kien definit b'hal 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' dawg li kellhom rispons/ numru ta' individwi b'ġenotip speċifiku, u t-tul ta' kura li gie assenjat.

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

Ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b

Tfal u adoloxxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kkompensata u HCV-RNA li setgħu jitkejjlu (imkejje minn laboratorju centrali bl-użu ta' assaġġ permezz tal-RT-PCR li jintuża għar-riċerka) kienu arwolati f'żewġ provi multiċentrali u rċewew ribavirin 15 mg/kg kuljum flimkien ma' interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-gimgha għal sena 1 segwit b'6 xhur follow-up wara t-trattament. Kienu arwolati total ta' 118-il pazjent: 57 % irġiel, 80 % Kawkażi, u 78 % ġenotip 1, 64 % ≤ 12-il sena. Il-popolazzjoni arwolata kienet tikkonsisti prinċipalment minn tfal b'epatite Ċ ħafifa għal moderata. Fiż-żewġ provi multiċentrali, rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adoloxxenti kienu simili għal dawg tal-adulti. Minhabba nuqqas ta' tagħrif minn dawn iż-żewġ provi multiċentrali għal tfal b'avvanz sever tal-marda, u l-possibilità ta' effetti mhux mixtieqa, il-benefiċċju/riskju tal-kombinazzjoni ta' ribavirin u interferon alfa-2b f'din il-popolazzjoni għandu jiġi kkonsidrat b'attenzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8).

Gabra fil-qosor ta' dawn ir-riżultati qed jidher f'**Tabella 14**.

Tabella 14. Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adoloxxenti 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 %)*

* Ġhadd (%) ta' pazjenti

^a. Mfisser bħala HCV-RNA taħt il-limitu li jista' jitkejjel b'assaggħ bażat fuq RT-PCR fi tmiem it-trattament u fil-perijodu ta' wara.

Tagħrif dwar l-effikaċja fuq perijodu ta' żmien twil

Ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b

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

Ribavirin f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b

Studju ta' follow-up, ta' osservazzjonijiet, mifrux fuq perijodu ta' hamejsn, arwola 97 pazjent pedjatriku b'epatite Ċ kronika wara t-trattament f'żewġ provi multicentrali msemmija qabel. Sebghin fil-mija (68/97) tal-individwi kollha arwolati lestew l-istudju li minnhom 75 % (42/56) kienu persuni li rrispondew b'mod sostnut. L-iskop tal-istudju kien li kull sena tiġi evalwata d-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u sabiex tiġi assessjata l-impatt negattiv virali li ssokta fuq pazjenti li rrispondew b'mod sostnut għal 24 ġimgħa wara l-kura ta' 48 ġimgħa bit-trattament ta' interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi kollha hlief wiehed baqgħu jirrispondu b'mod sostnut waqt il-perijodu mifrux fuq żmien twil ta' follow-up wara li ntemmet il-kura b'interferon u alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istma ta' Kaplan-Meier għat-tkomplija ta' rispons sostnut fuq 5 snin hi ta' 98 % [95% CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriċi kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Barra minn hekk, 98 % (51/52) b'livelli normali ta' ALT fil-ġimgħa 24 ta' follow-up żammew livelli normali ta' manteniment ta' ALT fl-aħħar viżta tagħhom.

Ir-rispons viroloġiku sostnut wara kura għal HCV kroniku b'interferon alfa-2b mhux pegilat ma' ribavirin irriżulta fi tneħħia fuq perijodu ta' żmin twil tal-virus li jipprovdi riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kroniku. Madanakollu dan ma jipprekulidix li jseħħu każijiet epatiċi f'pazjenti b'ċirrosi (li jinkludi epaokarċinoma)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

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

Distribuzzjoni

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

Bijotrasformazzjoni

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

Ribavirin intwera li jipproduċi varjabilità farmakokinetika għolja bejn u fl-individwi wara doża waħidhom mill-halq (b'varjabilità ta' bejn l-individwi ta' madwar 30 % kemm għal AUC_{0-12hr} għal C_{max}), li għandha mnejn tkun minhabba l-metabolizmu estensiv tal-ewwel passaġġ u t-trasferiment go u 'l barra mill-kompartament tad-demm.

Eliminazzjoni

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

Trasferiment fil-fluwidu seminali

Kien studjat it-trasferiment seminali ta' ribavirin. Il-konċentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali huwa madwar darbtejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siehba femminili wara rapport sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' limitat hafna meta mqabbel mal-konċentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plażma.

L-effett tal-ikel

Il-bijodisponibilità ta' doża waħda mill-halq ta' ribavirin żdiedet meta ngħata flimkien ma' ikla b'hafna xaham (AUC_{0-12hr} u C_{max} it-tnejn żiedu b'70 %). Jista' jkun li ż-żieda fil-bijodisponibilità f'dan l-istudju kienet minhabba dawk ta' il-garr ta' ribavirin jew bidla tal-pH. Ir-rilevanza klinika tar-riżultati minn dan l-istudju ta' doża waħda mhix magħrufa. Fi prova ewlenija dwar l-effikaċja klinika, il-pazjenti ngħataw struzzjonijiet biex jiehdu ribavirin mal-ikel sabiex tintlaħaq il-konċentrazzjoni massima ta' ribavirin fil-plażma.

Funzjoni renali

Abbażi ta' doża ippublikata, il-farmakokinetika ta' doża waħda ta' ribavirin kienet mibdula (żieda fl- AUC_{0-12hr} u C_{max}) f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi meta mqabbla mal-individwi bħala kontrolli (tnehhija ta' kreatinina > 90 mL/minuta). Il-medja tal- AUC_{0-12hr} kienet tliet darbjet aktar f'individwi bi tnehhija ta' kreatinina bejn 10 u 30 mL/min meta mqabbla mal-individwi bħala kontrolli. F'individwi bi tnehhija ta' kreatinina bejn 30 u 50 mL/min, l- AUC_{0-12hr} kienet darbtejn aktar meta mqabbla mal-individwi bħala kontrolli. Dan jidher li kien minhabba t-tnaqqis fit-tnehhija apparenti f'dawn il-pazjenti. Id-dijalizi tad-demm ma tbiddilx il-konċentrazzjonijiet ta' ribavirin.

Funzjoni epatika

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

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

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

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

Popolazzjoni pedjatrika:

Ribavirin f'tahlita ma' peginterferon alfa-2b

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' doži multipli ta' ribavirin u peginterferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika kienu evalwati waqt studju kliniku. F'pazjenti tfal u adolexxenti li kienu qed jirċievu dożaġġi ta' peginterferon alfa-2b aġġustati skont is-superfiċje tal-ġisem ta' 60 µg/m²/ġimgha, l-istima tal-proporzjon log mibdul tal-esponiment waqt l-intervall bejn id-dożaġġi huwa mbassar li jkun 58 % (CI ta' 90 %: 141-177 %) oġhla minn dak osservat f'adulti li kienu qed jirċievu 1.5 µg/kg/ġimgha. Il-farmakokinetika ta' ribavirin (miġjuba għan-normal skont id-doża) f'din il-prova kienet simili għal daww irrapportati fi studju ieħor b'ribavirin u sar qabel f'tahlita ma' interferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti u f'pazjenti adulti.

Ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b

Il-karatteristiċi tal-farmakokinetiċi b'hafna doži għal ribavirin u interferon alfa-2b fi tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika ta' età bejn 5 u 16-il sena qed jintwerew fil-qosor f'**Tabella 15**. Il-farmakokinetika ta' ribavirin u interferon alfa-2b (doża normalizzata) hija simili fl-adulti jew adolexxenti.

Tabella 15. Medja (% CV) ta' parametri farmakokinetiċi b'hafna doži għal for interferon alfa-2b u kapsuli Ribavirin meta jingħataw lil pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 5 mg/kg/jum maqsuma f'żewġ doži (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-ġimgha (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tnehhija apparenti, L/hr/kg	0.27 (27)	Ma sarx

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

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

Ribavirin

Ribavirin huwa tossiku għall-embriju jew teratoġeniku, jew it-tnejn, f'doži hafna inqas mid-doži rakkomandati fil-bniedem fl-ispeċi kollha tal-annimali li fuqhom saru l-istudji. Kienu nnutati suriet difettużi tal-kranju, tas-saqaf tal-halq, tal-ghajnejn, tax-xedaq, fir-riglejn/dirghajn, tal-iskelettu u tas-sistema tal-passaġġ gastrointestinali. L-inċidenza u s-severità tal-effetti teratoġeniċi żdiedu maż-żieda fid-doża. Iż-żmien li damu hajjin il-feti u l-frieħ kien inqas.

Fi studju war it-tossicità fuq firien, frieħ li ngħataw doża ta' bejn 7 sa 63 jum wara t-twelid b'10, 25 u 50 mg/kg ta' ribavirin urew tnaqqis ġenerali fit-tkabbir skont id-doża, li wara deher b'hala tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem, it-tul tal-crown-rump (bejn ir-ras u l-patata) u t-tul tal-ghadam. Fi tmiem il-perijodu ta' konvalexxenza, bidliet fit-tibja u fil-femur kienu żgħar hafna għalkemm statistikament sinifikanti b'mod ġenerali meta mqabbla ma' daww tal-irġiel fid-doži kollha u fin-nisa li ngħataw l-oġhla żewġ

doži meta mqabbla mal-kontrolli. Ma dehrux effetti istopatologiċi fuq l-għadam. Ribavirin ma kellux effetti fuq l-iżvilupp newrokomportattiv jew riproduttiv. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieh ta' firien kienu inqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu mill-bniedem bid-doża terapewtika.

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

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

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

Studji konvenzjonali dwar il-karċinogeniċità f'annimali gerriema f'espożizzjonijiet baxxi meta mqabbla ma espożizzjonijiet fil-bniedem skont kundizzjonijiet terapewtiċi (fattur 0.1 fil-firien u 1 fil-grieden) ma wrewx tumorigeniċità ta' ribavirin. Barra minn hekk, fi studji dwar il-karċinogeniċità fuq 26 ġimgha bl-użu tal-mudell heterozygous p53(+/-) tal-ġurdien, ribavirin ma kkawżax tumuri fid-doża massima ttollerata ta' 300 mg/kg (fattur tal-espożizzjoni tal-plażma ta' madwar 2.5 meta mqabbel ma' l-espożizzjoni għal bniedem). Dawn l-istudji jissuġerixxu li l-potenzjal karċinogeniku ta' ribavirin fil-bniedem x'aktarx ma jseħħ.

Ribavirin ma' interferon

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

6. TAGHRIF FARMACIWIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Calcium hydrogen phosphate
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Il-qawwa tal-kapsula

Titanium dioxide (E171)
Gelatin

Impronta fuq il-kapsula

Shellac
Titanium dioxide (E171)
Indigo carmine

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

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

Il-kapsuli ribavirin Teva huma ppakkjati ġo folji li jikkonsistu minn polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polyvinylidene chloride (PVdC)-pakketti ta' folji tal-aluminju

Pakketti f'daqsijiet ta' 84, 112, 140 u 168 kapsula
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/09/509/001 – 84 kapsula
EU/1/09/509/002 – 112-il kapsula
EU/1/09/509/003 – 140 kapsula
EU/1/09/509/004 – 168 kapsula

9. DATA TAL-EW WEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 31 ta' Marzu 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Jannar 2014

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-
LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SICUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDICINALI

A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
H-4042 Debrecen
L-Ungerija

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

Teva Pharma SLU
C/C, n° 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat.

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

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

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

- **Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti tar-rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-difetti ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

Mhux applikabbli

Prodott medċinali li m'ghadux awtorizzat

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TA' HRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' Barra ta' 84, 112, 140, 168 kapsula iebsa

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Teva 200 mg kapsuli iebsin
ribavirin

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

Kull kapsula fiha 200 mg of ribavirin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

84 kapsula
112 kapsula
140 kapsula
168 kapsula

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

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

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

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

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

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

EU/1/09/509/001 (84 kapsula)
EU/1/09/509/002 (112-il kapsula)
EU/1/09/509/003 (140 kapsula)
EU/1/09/509/004 (168 kapsula)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET KWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ribavirin Teva 200 mg kapsuli iebsin

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

Pakkett li jmiss mal-prodott (strixxa nuffata)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Ribavirin Teva 200 mg kapsuli iebsin
ribavirin

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

Teva B.V.

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Prodott medicinali li m'ghadux awtorizzat

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ribavirin Teva 200 mg kapsuli iebsin ribavirin

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

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

X'fih dan il-fuljett:

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

1. X'inhu Ribavirin Teva u għalxiex jintuża

Ribavirin Teva fih is-sustanza attiva ribavirin. Din il-medicina twaqqaf il-multiplikazzjoni tal-virus ta' epatite Ċ. Ribavirin Teva m'għandux jintuża waħdu.

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

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

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

Għal pazjenti pedjatriċi (tfal u adolexxenti) li jiżnu inqas minn 47 kg hemm soluzzjoni hija disponibbli.

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

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ribavirin Teva

Tihux Ribavirin Teva

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

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ribavirin Teva:

- jekk inti **allergiku** 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 s-sezzjoni "Tqala u treddigh")
- jekk **qed tredda'**
- kellek problema serja bil-**qalb** fl-aħħar 6 xhur

- jekk għandek xi **disturbi tad-demmm**, bħal anemija (għadd baxx ta' demm), talassemja jew anemija minhabba ċelluli forma ta' mingel

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

Barra dan sehhew dawn l-avvenimenti f'pazjenti li kienu qed jieħdu Ribavirin Teva:

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

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

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

- Testijiet tad-demmm se jsiru regolarment biex jgħinu lit-tabib tiegħek isir jaf jekk din il-kura hijiex qed taqdem.
- Skont ir-risultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jista' jibiddel/jirrangja n-numru ta' kapsuli ibsni li tieħdu int jew it-tifel jew tifla li tieħu ħsieb jippreskrivi daqs ta' pakkett differenti ta' din il-medicina, u/jew ibiddel it-tul ta' żmien għal kemm għandek tieħu dan it-trattament.
- Jekk għandek jew tiżviluppa problemi serji tal-kliwi jew tal-fwied, dan it-trattament jitwaqqaf.

Nitex għajnuna medika **minnufih** jekk tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni allergika severa (bħal diffikultà biex tieħu n-nifs, tharhir jew urtikarja) waqt li qed tieħu din il-kura.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla li qed tieħu ħsieb

- intom nisa ta' età li **jista' jkollkom it-tfal** (ara s-sezzjoni, "Tqala u treddigh").
- intom **irġiel** u s-sieħda tagħkom jista' jkollha t-tfal (ara sezzjoni, "Tqala u treddigh").
- qabel kellok kundizzjoni tal-**qalb** jew għandkom mard tal-qalb
- għandha problema oħra tal-**fwied** minbarra infezzjoni tal-epatite Ċ
- għandha problemi fil-**kliwi**
- għandha l-**HIV** (virus tal-immunodeficijenza umana - *human immunodeficiency virus*) jew qatt kellha kwalunkwe problemi oħra bis-sistema immuni tagħha.

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

Biex tiftakar: Jekk jogħġbok aqra wkoll is-sezzjoni "Twissijiet u prekawzjonijiet" tal-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicini l-oħra użati flimkien ma' Ribavirin Teva qabel ma tibda t-trattament bil-medicini flimkien.

Użu fit-tfal u l-adolesxenti

Jekk it-tifel jew tifla jiżnu anqas minn 47 kg jew ma jistgħux jibilgħu l-kapsuli, hija disponibbli soluzzjoni orali ta' ribavirin.

Medicini oħra u Ribavirin Teva

Għid lit-tabib jew lill-spizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla li qed tiehu hsieb, qeghdin tiegħi, madu dan l-aħħar jew tistgħu tiegħu:

- azathioprine hija medicina li tissoppressa s-sistema immuni tiegħek, l-użu ta' din il-medicina flimkien ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju ta' għalfejn li tiżviluppaw disturbi severi fid-demm.
- medicini kontra l-Virus tal-Immunodeficienza Umana (*Human Immunodeficiency Virus - HIV*) [inibitur nukleosid ta' reverse transcriptase (**NRTI - nucleoside reverse transcriptase inhibitor**), u/jew terapija b'kombinazzjoni ta' medicini antiretrovirali (**cART - combined anti-retroviral therapy**)]:
 - Meta tiehu din il-medicina flimkien ma' alpha interferon u medicina li taġixxi kontra l-HIV jista' jkun hemm riskju li jiżdied l-aċidosi lattika, flimkien tal-fwied u żvilupp ta' abnormalitajiet fid-demm. (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli u mor tad-demm li jgħorru ossiġenu, ċertu ċelluli tad-demm bojod li jiġġieldu l-infezzjoni, u ċelluli tad-demm li jiffurmaw emboli li jissejġu plejtlis).
 - Ma' **zidovudine** jew **stavudine**, għadu mhux b'lekk din il-medicina hux ser ibiddel il-mod kif jaħdmu l-medicini. Għalhekk, id-demm tiegħek ser jiġi vverifikat ta' spiss sabiex jiġi żgurat li l-infezzjoni tal-HIV mhux qed taqleb għall-aħħar. Jekk tkun qed taqleb għall-aħħar, it-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk il-kura ta' Ribavirin Teva B.V. li qed tiehu jehtieg li tinbidel. Barra minn hekk, pazjenti trattati b'**ribavirin** u **zidovudine** jistgħu flimkien ma' **alpha interferons** jkun f'riskju oghla li jiżviluppaw anemija (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli u mor tad-demm) Għalhekk l-użu ta' zidovudine u ribavirin f'kombinazzjoni ma' alpha interferons mhux rakkomandat.
 - Minhabba r-riskju ta' aċidosi lattika (akkumulazzjoni ta' aċidu lattiku fil-ġisem) u pankreatite, l-użu ta' **ribavirin** u **didanosine** mhux rakkomandat u l-użu ta' **ribavirin** u **stavudine** għandu jiġi evitat.
 - Pazjenti koinfettati b'mard tal-fwied avanzat li qed jirċievu cART jistgħu jkun f'riskju oghla ta' infezzjoni tal-fwied li qed tiżien. Iż-żieda ta' kura b'alfa intrferon waħdu jew f'kombinazzjoni ma' ribavirin jista' jżid ir-riskju f'dan is-sottosett ta' pazjenti.

Biex tiftakar: Jekk jogħġbok aqra wkoll is-sezzjoni "Medicini oħra" tal-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicini l-oħra użati flimkien ma' Ribavirin Teva qabel ma tibda t-trattament b' medicini flimkien ma' din il-medicina.

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila m'għandekx tiegħu din il-medicina. Din il-medicina tista' tkun ta' ħafna ħsara għat-tarbija li għadha ma twildetx (embriju).

Kemm pazjenti nisa u anke rġiel għandhom jiehdu **prekawzjonijiet speċjali** fl-attività sesswali tagħhom jekk hemm il-possibilità ta' tqala:

- **Xebba** jew **mara** ta' età li jista' jkollha t-tfal:

Għandu jkollok test tat-tqala negattiv qabel ma tibda l-kura, kull xahar waqt il-kura, u għal l-4 xhur wara li l-kura tkun spicċat. Dan għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek.

- **Irgiel**

M'għandux ikollok x'taqsam sesswalment ma' mara tqila **jekk mhux b'kondom**. Dan għandu jnaqqas il-possibilità li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara.

Jekk is-sieħba mhix tqila issa imma hi ta' eħà li jista' jkollha t-tfal, għandha tiġi ttestjata għal tqala kull xahar waqt il-kura u għal 7 xhur wara li tkun spiċċat il-kura. Inti jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw kontraċezzjoni effettiva matul iż-żmien li tkun qed tieħu din il-mediċina u għal 7 xhur wara li tkun waqft tieħu l-kura. Dan għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni "Tieħux Ribavirin Teva.").

Jekk inti mara li **qed tredħa'** m'għandekx tieħu din il-mediċina. Waqqaf it-tredħiġ qabel ma tibda tieħu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-mediċina ma għandhiex effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni; madankollu, mediċini ohra użati flimkien ma' Ribavirin Teva jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Għalhekk m'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tgħejja, titheddel, jew thossok komfuż minhabba dan it-trattament.

Ribavirin Teva filh sodium

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

3. Kif għandek tuża Ribavirin Teva

Informazzjoni ġenerali dwar kif għandek tieħu din il-mediċina

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina eżatt skont il-parir tat-tabib. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib tiegħek jekk ikollok xi dubju.

M'għandekx tieħu aktar mid-doża rakkomandata u għandek tieħu ta' tieħu l-mediċina għal dak iż-żmien li ġiet preskritta għalih.

It-tabib tiegħek stabbilixxa d-doża korretta ta' din il-mediċina abbazi ta' kemm inti tiżen jew abbazi ta' kemm jiżen/tiżen it-tifel/tifla li inti qed tieħu hsieb.

Adulti

Id-doża u t-tul ta' żmien ta' trattament irakkomandati b'Ribavirin Teva jiddependu fuq kemm jiżen il-pazjent u l-mediċini li jintużaw flimkien miegħu.

Użu fit-tfal u l-adolesxenti

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

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

Hu d-doża preskritta lilek mill-halq mal-ilma u waqt l-ikla tiegħek. M'għandekx tomgħod il-pilloli miksija b'rita. Għal tfal u adolesxenti li ma jistgħux jibilgħu kapsula iebša, soluzzjoni orali ta' ribavirin hi disponibbli.

Biex tiftakar: Din il-mediċina tintuża biss flimkien ma' mediċini ohra għall-infezzjoni minn virus tal-epatite Ċ. Għal tagħrif shiħ aċċerta ruħek li taqra s-sezzjoni "Kif għandek tieħu" fil-Fuljett ta' Tagħrif tal-mediċini l-ohra użati flimkien ma' Ribavirin Teva.

Jekk tiehu Ribavirin Teva aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek minnufih

Jekk tinsa tiehu Ribavirin Teva

Hu/agħti d-doża maqbuża kemm jista' jkun malajr matul l-istess jum. Jekk ikun għadda jum shih, iċċekkja mat-tabib tiegħek. M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Jekk jogħġbok, ma' dan kun żgur li taqra s-sezzjoni "Effetti sekondarji possibbli" tal-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicini l-oħra użati flimkien ma' Ribavirin Teva.

Bhal kull medicina oħra, meta din il-medicina tintuża f'kombinazzjoni ma' medicini oħra jista' jkollha effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd. Għalkemm dawn l-effetti mhux mixtieqa mhux kollha jistgħu jsehhu, dawn jistgħu jkunu jehtiegu attenzjoni medika jekk isehhu.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota li qed isehh xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji jsehhu waqt it-trattament ikkombinat ma' medicini oħra:

- uġigh fis-sider jew sogħla persistenti; tibdil fil-mod kif thaabbat il-qalb; sturdament
- konfużjoni, thossok dipress; hsibijiet ta' suwiċidju jew imġieba aggressiva, tentattiv ta' suwiċidju, hsibijiet biex tpogġi hajjet persuni oħra fil-periklu tal-mewt
- tnemnimm jew sensazzjoni ta' tingiż
- problemi ta' rqad, issibha bi tqila biex taħseb jew tikkonċentra
- uġigh sever fl-istonku; ippurgar sewdieni jew qis qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina; uġigh fin-naħa t'isfel jew fil-ġenbejn, urinazzjoni bl-uġigh jew diffiċli
- tinfaraġ b'mod qawwi
- deni u sirdat li jibdedw wara ftit ġimgħat minn meta bdejt il-kura
- problemi tal-vista jew tas-smigh
- raxx sever jew hmura.

L-effetti l-oħra li ġejjin ġew rapportati mal-kombinazzjoni ta' din il-medicina u prodott ta' alpha interferon f'adulti

Effetti oħra komuni hafna rapportati (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli homor tad-demm (li jistgħu jikkawżaw gheja, nifs qasir, sturdament), tnaqqis fin-nervuri (li jagħmluk aktar suxxetibbli għal infezzjonijiet differenti).
- diffiċli tikkonċentra, thossok anżjuż jew nervuż, bidliet fil-burdata, thossok dipressat jew irritabbli, thossok għajjen, diffiċli torqod jew li tibqa' rieqed,
- sogħla, raliq xott, faringite (grizmejn juġġhawk)
- tnaqsa sturdament, deni, sintomi bhal tal-influenza, uġigh ta' ras, dardir, tregħid, sirdat, infezzjoni vitali, remettar, debulezza,
- nuqqas t'aptit, telf ta' piż, uġigh fl-istonku
- gilda xotta, irritazzjoni, telf ta' xagħar, ħakk, uġigh fil-muskoli, muskoli jwegġhu, uġigh fil-ġogi u l-muskoli, raxx.

Effetti oħra komuni rapportati (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli li jikkawżaw emboliżmu li jissejhu plejtlits li tista' tirriżulta fi tbengil u emorragija spontanea, tnaqqis f'ċertu tip ta' ċelluli tad-demm bojod li jissejhu limfoċiti li jgħinu fit-taqbida kontra l-infezzjonijiet, tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojdi (jista' jagħmlek thossok għajjiena, depressa, iżżid is-sensittività għal kesha u sintomim oħra), żieda fiz-zokkor jew l-aċidu uriku (bhal fil-gotta) fid-demm, livell baxx ta' kalcju fid-demm, anemija severa,
- infezzjonijiet fungali jew batteriċi, biki, aġitazzjoni, amnesija, memorja indebolita, nervożita, mġieba anormali, mġieba aggressiva, rabja, thossok konfuż, nuqqas ta' interess, disturbi mentali,

bidliet fil-burdata, holm mhux tas-soltu, trid tweggħa' lilek innifsek, thossok trid torqod, diffiċli torqod, nuqqas ta' interess jew mhux kapaċi fis-sess, vertigini (thoss rasek iddur bik),

- vista mċajpra jew anormali, irritazzjoni tal-ghajnejn jew uġiġh jew infezzjoni, ghajnejn xotti jew bid-dmugh, bidliet kif tisma' l-vuċi tiegħek, ċenċil fil-widnejn, infezzjoni f'widnejk, uġiġh fil-widnejn, ponot, (herpes simplex), bidla fit-toghma, telf tat-teghim, fsada fil-hanek jew postumetti, sensazzjoni ta' hruq fl-ilsien, uġiġh fl-ilsien, hanek infjammati, problemi fis-snien, emigranja, infezzjonijiet respiratorji, sinusite, l-immieher jinfaraġ, sogħla mhix produttiva, nifsijiet ta' malajr jew diffiċli, imnieher miżdud jew iqattar, għatx, disturbi fis-snien,
- qalb thaxwex, (hsejjes tat-tahbit tal-qalb mhux normali), uġiġh fis-sider jew dwejjajq fis-sider, hass ħazin, ma thossokx tajjeb, fwawar, žieda fl-gharaq, intolleranza għas-shana u gharaq eċċessiv, pressjoni baxxa jew għolja, palpitazzjonijiet (il-qalb tirbombja), rata tal-qalb thabbat b' mod mgħaġġel.
- nefha, stitikezza, indigestjoni, gass fl-imsaren (flatus), žieda fl-aptit, kolon irritat, irritazzjoni fil-glandola tal-prostata, suffejra (gilda safranija), ippurgar mahlul, uġiġh fuq in-naħa tal-lemin madwar il-kustilji, fwied minfuħ, stonku mqallgħa' b'żonn tagħmel pipi ta' spiss, tgħidni akkar urina mis-soltu, infezzjoni fl-apparat urinarju, urina anormali.
- pirjid menstrwali diffiċli, irregolari jew nieqes, pirjids menstrwali anormali qawwi u li jdumu, menstruwazzjoni bl-uġiġh, disturbi tal-ovarji jew vagina, uġiġh fis-sider, problemi ta' impotenza,
- għamla tax-xagħar anormali, akne, artrite, tbengil, ekżema (infjammata, hanek, bil-hakk u gilda xotta, bil-possibilita ta' feriti li jnixxu), urtikarja, žieda jew tnaqqis fis-sensittività għal mess, uġiġh fil-ġogi, idejn jitregħdu, psorjasi, idejn u l-ghakkiesi minfuħin, sensittività għad-dawl tax-xemx, raxx bi ġrieħi mtebbgħa, ħmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda wieċ minfuħ, glandoli minfuħin (ghoqiedi linfatiċi minfuħin), muskoli mwebbsa, tumur (mhux speċifikat), žbilanċ meta timxi, indeboliment tal-ilma.

Effetti oħra mhux komuni rapportati (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- tisma' jew tara xbiehat li ma jkunux hemm
- attakk ta' qaln, attakk ta' paniku
- sensittività eċċessiva għal medicina
- infjammazzjoni tal-frixa, uġiġh fl-ghadam, dijabete melittus
- debulizza fil-muskoli

Effetti oħra rari rapportati (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1,000):

- puplesija (konvulżjonijiet)
- pnemonja,
- artrite reumatoidi, problemi bil-kliwi
- ippurgar skur jew bid-lemin, uġiġh addominali qawwi
- sarkojdosi (marda kkronizzata b'deni persistenti, telf fil-piż, uġiġh fil-ġogi u nefha, ġrieħi fuq il-gilda u glandoli minfuħa)
- vaskulite.

Effetti rari ta' nefha rapportati (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000):

- suwiċidju
- puplesja (episodji ċerebrovaskulari).

Effetti kollaterali mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-dejta disponibbli):

- asibijiet li jheddu ħajjet oħrajn, manija (entuzjażmu eċċessiv jew mhux raġonevoli),
- perikardite (infjammazzjoni tar-riti tal-qalb), effużjoni perikardjali [kollezzjoni ta' fluwidi li jiżviluppaw bejn il-perikardijum (ir-riti ta' madwar il-qalb) u l-qalb innifisha,
- bidla fil-kulur tal-ilsien.

Effetti sekondarji fi tfal u adolexxenti

L-effetti sekondarji li ġejjin ġew rapportati fi **tfal u adolexxenti** li qed jieħdu din il-medicina u prodott ta' interferon alfa-2b ikkombinati:

Effetti ohra komuni hafna rapportati (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jistghu jikkawżaw gheja, nifs qasir, sturdament), tnaqqis fin-newtrofili (li jagħmluk aktar suxxetibbli għal infezzjonijiet differenti).
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojdi (jista' jagħmlek thossok ghajjiena, depressa, iżżid is-sensittività għal kesha u sintomim ohra),
- thossok depressa jew irritabbli, thossok trid titqalla, ma thossokx f'sikte, bidliet fil-burdata, thossok ghajjien, diffiċli torqod jew li tibqa' rieqed, infezzjoni virali, debbulezza,
- dijarea, sturdut jew irritabbli, sintomi bħal tal-influenza, uġigh ta' ras, nuqqas jew zieda fl-aptit, telf fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' żvilupp (tul u piż), uġigh fuq in-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite (uġigh fil-grizmejn), roġħda, sirdat, uġigh fl-istonku, remettar,
- ġilda xotta, jaqa' x-xagħar, irritazzjoni, ħakk, uġigh fil-muskoli, muskoli jwegġġu, uġigh fil-ġogi u l-muskoli, raxx.

Effetti ohra komuni rapportati (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli li jikkawżaw emboliżmu li jissejhu plejtlits (li tista' tirriżulta f' tbenġil faċli u emorraġija spontanja),
- livell eċċessiv ta' trigliceridi fid-demm, livell eċċessiv ta' aċidu uriku (bħal fil-ġarda), zieda fl-attività tal-glandola tat-tirojdi (li tista' tikkawża nervożità, intolleranza għas-sħana, u għaraq eċċessiv, telf fil-piż, palpitazzjonijiet, trġhid),
- aġitazzjoni, rabja, mġieba aggressiva, disturbi ta' mġieba, diffikultà biex tikkonċentra, instabilità emozzjonali, sturdament, thossok anzuż jew nervuż, thossok kiesaħ, thossok konfuż, sensazzjoni ta' irrikwitezza, thossok bi nġhas, nuqqas ta' interess, bidliet fil-burdata, uġigh, irqad ta' kwalità baxxa, ħmar il-lejl, tentattiv ta' suwiċidju, diffiċli torqod, trid twēġġ lilek innifsek,
- infezzjonijiet batteriċi, riħ komuni, infezzjonijiet fungali, vista anormali, għajnejn xotti jew bid-dmugħ, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni tal-għajnejn, uġigh jew infezzjoni, bidla fit-togħma, bidliet kif tisma' l-voċi tiegħek, ponot, sogħla, ħanek infjammata, imnieher jinfaraġ, irritazzjoni fl-imnieher, uġigh fil-ħalq, faringite (uġigh fil-grizmejn), nifsi jiet ta' malajr, infezzjonijiet respiratorji, xofftejn maqsuma, u klefts fil-ġnub tal-ħalq, nifsi jiet qosra, sinusite, għatis, postumetti, uġigh fl-ilsien, uġigh fl-ilsien, imnieher miżdud jew iqattar, uġigh fil-grizmejn, uġigh fis-sniien, axxess tas-sniien, disturbi tas-sniien, veruġini (thoss rasek iddur bik, debbulezza,
- uġigh fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb tirbonbja), il-qalb thabbat b'mod mghaġġel
- funzjoni anormali tal-fwied
- rifluss tal-aċidu, uġigh fid-dahar, ixxarab fis-sodda, stitikezza, disturbi gastroesofageali jew rettali, inkontinenza, zieda fl-aptit, infjammazzjoni tar-riti tal-istonku u l-imsaren, l-istonku mqalla', ippurgar merħi,
- disturbi fl-awrinazzjoni, infezzjoni tal-apparat urinarju,
- pirjid menstrwali diffiċli irregolari jew nieqes, pirjids menstrwali anormali qawwija u li jdumu, disturbi tal- vagina, infjammazzjoni tal-vagina, uġigh fit-testikoli, żvilupp tal-karatteristiċi tar-raġel fil-ġisem,
- akne, tbenġil, okkżema (ġilda infjammata, ħamra, bil-ħakk u xotta, bil-possibilita ta' feriti li jnixxu), zieda jew tnaqqis fis-sensittività għal mess, zieda fl-għaraq, zieda fil-moviment muskolar, muskoli miġbuda, uġigh fid-dirġajn jew riġlejn, disturbi fid-dwiefer, sensazzjoni ta' tnemmn u mewt, ġilda safra b'leżjonijiet bi dbabar mghollija, idejn jitregħdu, ħmura tal-ġilda jew disturbi tal-ġilda, il-ġilda tiflew il-kulur tagħha, il-ġilda sensitiva għad-dawl tax-xemx, griehi fil-ġilda, nfiċħ minhabba akkumulazzjoni ta' ilma żejjed, glandoli minfuħin (ghoqiedi linfatiċi minfuħin), treġhid, tumor (mhux speċifikat).

Effetti ohra mhux komuni rapportati (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- mġieba anormali, disturbi emozzjonali, biża', ħmar il-lejl,
- emorraġija tar-riti mukużi li jdawru l-wiċċ tat-tbieqi tal-għajnejn, vista mċajpra, nġhas, intolleranza għad-dawl, għajnejn jaharqu, uġigh fil-wiċċ, ħanek infjammati,
- dwejjaq fis-sider, diffikultà biex tieħu n-nifs, infezzjoni tal-pulmun, dwejjaq fl-imnieher, pnemonja, tharhir,
- pressjoni baxxa
- fwied minfuħ,
- menstruwazzjoni bl-uġigh,

- ħakk fil-parti tal-anus (ħniex jew askaridi), raxx ta' infafet (xingils), sensittività mnaqqsa għal mess, muskoli li jaqbzu, uġiġħ fil-ġilda, sfurija, il-ġilda titqaxxar, ħmura, nefha.

L-attentat li tagħmel ħsara lilek innifsek giet ukoll rapportata fl-adulti, it-tfal u adoloxxenti

Din il-mediċina flimkien ma' prodott ta' alpha interferon tista' tikkawża:

- anemija aplastika, aplasja pura taċ-ċellula l-ħamra (kundizzjoni fejn il-ġisem waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demmm), li tikkawża anemija severa, li fost is-sintomi hemm għeja mhux tas-soltu u nuqas ta' enerġija,
- delużjoni, infezzjoni fil-parti ta' fuq u t'isfel tal-apparat respiratorju
- infjammazzjoni tal-frixa,
- raxx sever li jista' jkun assoċjat ma' infafet fil-ħalq, l-imnieher, l-ġhajnejn u riti mukużi oħra (eritema multiforme, sindromu ta' Stevens Johnson) nekrolisi epidermali tossika (infafet u t-qaxx tas-saff ta' fuq tal-ġilda)

L-effetti kollaterali li ġejjin ġew irrapportati wkoll bil-kombinazzjoni ta' din il-mediċina u prodott ta' alpha interferon:

- ħsibijiet anormali, tisma' jew tara xbiehat li ma jkunux preżenti, stat mentali mtevel, diżorjentazzjoni
- anġjoedema (nefha tal-idejn, ir-riglejn, għakkiesi, wiċċ, xofftejn jew griemejn li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla' jew tiehu n-nifs,
- sindromu ta' Vogt-Koyanagi (disturb infjammatorju awtoimmuni li jinfettna l-ġhajnejn, il-ġilda u r-riti tal-widnejn, il-moħħ u l-ispina dorsali),
- tidjieg tal-bronki u anafilassi (reazzjoni allergika severa li ta' ftejn l-ġisem kollu), sogħla b'mod kostanti,
- problemi tal-ġhajnejn li jinkludu ħsara lir-retina, arterja retinali mxejjla, infjammazzjoni tan-nerv ottiku, nefha tal-ġhajnejn u dbabar tat-tajjar (depożiti bojod fuq ir-retina),
- erja addominali mkabbra, uġiġħ fl-istonku, problemi biċ-ċaqlieg tal-imsaren, jew ċaqlieg tal-imsaren bl-uġiġħ,
- reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urtikarja (ħorriqija), tbengil, uġiġħ qawwi fid-dirġajn/riglejn, riġel jew koxxa, ċaqlieg ristrett, ebusija, sarkojdosi (marda karatterizzata b'deni persistenti, telf fil-piż, uġiġħ fil-gog u nefha, ġrieħi fil-ġilda u glandoli minfuħin)

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

- urina skura, mċajpra jew mhux ta' kulur normali,
- diffikultà biex tiehu n-nifs biċ-ċien fil-mod kif il-qalb tħabbat, uġiġħ lejn 'l isfel tad-dirġan tax-xellug, uġiġħ fix-xdaq,
- telf ta' koxjenza,
- telf ta' użu, tbaħħir jew nuqqas ta' saħħa fil-muskoli tal-wiċċ, nuqqas ta' sensazzjoni tal-mess,
- nuqqas ta' vista.

Inti jew il-perstna li qed tagħtik il-kura għandkom issejġu lit-tabib mal-ewwel jekk ikollok xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji.

Jekk int pazjent adult koinfettat b'HCV/HIV li qed tirċievi l-kura kontra l-HIV, iż-żieda ta' din il-mediċina u peginterferon alfa tista' żżid ir-riskju tiegħek li t-terapija antiretrovirali kombinata tal-farmaki tal-fwied (cART) tiegħek tmur għall-aġħar u żżid ir-riskju tiegħek għal aċidosi lattika, falliment tal-fwied, u anomalitajiet fl-iżvilupp tad-demmm (tnaqqis fl-ġħadd ta' ċelluli ħomor tad-demmm li jgħorru l-ożsigenu, ċertu ċelluli tad-demmm bojod li jitqabdu ma' infezzjonijiet, u ċelluli tad-demmm li jiffurmaw emboli li jissejġu plejtlits) (NRTI).

F'pazjenti koinfettati b'HCV/HIV li qed jirċievu cART, effetti kollaterali oħra li ġejjin seħħew bil-kombinazzjoni ta' ribavirin u peginterferon alfa-2b (mhux elenkat hawn fuq fl-effetti sekondarji tal-adulti):

- tnaqqis fl-aptit
- uġiġħ fid-dahar
- tnaqqis fl-ġħadd ta' limfoċiti ta' CD4
- metabolizmu difettuż tax-xaħam,
- epatite,

- ugiġh fid-dirġajn/riglejn
- kandidijasi orali
- anormalitajiet f'diversi riżultati tad-demem tal-laboratorju

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f' [Appendiċi V](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59).
(http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59) Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ribavirin Teva

Żommu fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara EXP. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 30°C

M'għandekx tuża din il-medicina jekk tara tibdil fid-dehra tal-kapsuli.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx tuża. Dawn il-mezzi jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ribavirin Teva

Is-sustanza attiva hi Ribavirin 200 mg.
Is-sustanzi l-oħra huma calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate. Il-qoxra tal-kapsula fih titanium dioxide (E171) u gelatin. L-intaljar fuq il-qoxra ta' barra jikkonsisti minn shellac, titanium dioxide (E171) u indigo carmine

Kif jidher Ribavirin Teva u l-kontenut tal-pakkett

Ribavirin Teva hi kapsula iebsa bajda, opaka immarkata b'linka blu.
Ribavirin Teva jidher f'daqsijiet ta' pakketti differenti ta' 84, 112, 140 jew 168 kapsula li għandhom jinbelghu.

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

Il-tabib tiegħek se jgħid jippreskrivi d-daqs tal-pakkett li huwa l-aqwa għalik.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13

Debrecen H-4042
L-Ungerija

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
L-Olanda

Teva Pharma SLU
C/C, no 4
Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Spanja

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S.
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 19127700

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 197 5628500

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

Dan il-fuljett huwa disponibbli bil-lingwi kollha tal-UE/EEA fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.