

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'ghadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola ta' Ribavirin Teva Pharma B.V fiha 200 mg ta' ribavirin

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Roża ċara għal roża (intaljata b'“93” fuq naħa waħda u “7232” fuq naħa oħra).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Ribavirin Teva Pharma B.V. għandu jintuża f'terapija flimkien ma' mediċini oħra kif deskritt fis-sezzjoni 4.1.

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

Il-pilloli ta' Ribavirin Pharma B.V. għandhom jittiehdu mill-ħalq kuljum f'żewġ dożi mqassmin (filgħodu u filgħaxxi) mal-ikel.

Adulti:

Id-doża rakkomandata u t-tul ta' żmien għal kemm għandu jingħata Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 Pharma B.V. 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 mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli, 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 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' pilloli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	3 x 200 mg pilloli ^a
50 - 65	800 mg	4 x 200 mg pilloli ^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 bażi tal-koncentrazzjoni tal-emoglobina, l-istat kardijaku 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 tinnaqqas għal 600 mg/jum (mogħtija bħala pillola waħda ta' 200 mg filghodu u żewġ pilloli ta' 200 mg filghaxija). Jekk l-anormalità titranga, ribavirin jista' jinbeda mill-ġdid b'600 mg kuljum, u jiżdied aktar għal 600 mg kuljum skont id-diskrezzjoni tat-tabib li jkun qed jikkura. Madankollu mhuwiex rakkomandat li wiehed imur lura għal doži oghla.

Għal pazjenti li jkunu qed jirċievu doża ta' 800 mg (< 65 kg)-1,000 mg (65-80 kg)-1,200 mg (81-105 kg) jew 1,400 mg (> 105 kg), l-1^{el} tnaqqis fid-doża ta' ribavirin ikun ta' 200 mg/jum (hlief li f'pazjenti li jkunu qed jirċievu 1,400 mg, it-tnaqqis fid-doża għandu jkun ta' 400 mg/jum). Jekk ikun hemm bżonn, it-2ⁿⁱ tnaqqis fid-doża ta' ribavirin ikun b'200 mg/jum oħra. Pazjenti li jkollhom id-doża ta' ribavirin tagħhom imnaqqsa għal 600 mg kuljum jirċievu pillola waħda ta' 200 mg filghodu u żewġ pilloli 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 jidhru 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 ma 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-Ahħar Stadju (ESRD - *End Stage Renal Disease*) jew fuq l-emodijalisi 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)
< 30 mL/min	Doži jalternaw, darba 200 mg u darba 400 mg
Minns 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 dikumpensata, ara l-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' ribavirin.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ribavirin Teva Pharma B.V. pilloli 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 Tova Pharma 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 (bħall-depressjoni, formazzjoni ta' ħsieb biex jitwettaq suwiċidju, attentat ta' suwiċidju u komportament aggressiv, eċċ.)
- Inibizzjoni fl-iżvilupp fiżiku fit-tfal u l-adolesxenti li jista' jkun irriversibbli f'xi pazjenti
- Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH - *thyroid stimulating hormone*) fit-tfal u l-adolesxenti
- Disturbi severi fl-għajnejn
- Disturbi fis-snien 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 (adulti biss) jew interferon alfa-2b (adulti u tfal jew adolesxenti) fi provi kliniċi. Għalkemm ribavirin m'għandux effetti kardjovaskulari diretti, l-anemija assoċjata ma' Ribavirin tista' tirriżulta f'pegġorament tal-funzjoni kardijaka, jew marra tas-sintomi ta' mard koronarju, jew it-tnejn. Għalhekk, ribavirin għandu jingħata b'attenzjoni għal pazjenti li għa għandhom mard kardijaku (ara sezzjoni 4.3). L-istat kardijaku għandu jkun eżaminat qabel tinbeda t-terapija u osservat klinikament waqt it-terapija; jekk isehh xi deterjorament, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kardjovaskulari

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

il-possibbiltà li l-metodi ta' kontraċezzjoni jistgħu jfallu u l-konsegwenzi possibbli ta' tqala jekk din isseħħ waqt jew wara trattament b'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, angjodema, jidjiequ l-bronki, anafilassi), ribavirin għandu jitwaqqaf minnufih u tinbada terapija medika xierqa. F'kazijiet ta' raxx tal-ġilda 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-tneħħija (clearance) apparenti f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbada ribavirin. Minhabba żidiet sostanzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' ribavirin fil-plażma f'pazjenti b'indeboliment moderat u sever tal-kliewi, huma rakkomandati aġġustamenti fid-doża ta' ribavirin f'pazjenti adulti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 50 mL/minuta. Ma hijx disponibbli l-ebda dejta dwar bidla fid-doża għal pazjenti pedjatriċi b'indeboliment tal-kliewi (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Il-konċentrazzjonijiet tal-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib matul it-trattament u għandha tittiehed azzjoni korrettiva kif meħtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Possibbiltà li taggrava l-immunosoppressjoni

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

Infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin

Tossicità mitokondrijali u aċidożi lattika Kavitela għandha tittiehed f'individwi li rriżultaw pożittivi għal HIV u li huma ko-infettati b'HCV li qed jirċievu trattament bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u t-trattament assoċjat b'interferon alfa/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għal HIV li qed jirċievu programm ta' trattament ta' NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni l-markers ta' tossicità mitokondrijali u aċidosi lattika meta jingħata ribavirin. 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 miewt. 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 għolija ta' bilirubini 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 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'risju oghla li jiżviluppaw anemija; għalhekk l-użu ta' ribavirin 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 għestjoni minhabba t-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta' tossiċitajiet li jikkoincidu parzjalment ma' daww 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 ġimgħat ta' 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-emoċiżi; 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 ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ir-riżultati minn studji *in vitro* li fihom intużaw preparazzjonijiet ta' mikrożomi tal-fwied kemm tal-bniedem kif ukoll tal-firien ma indikaw l-ebda metabolizmu ta' ribavirin medjat mill-eżżima ta' cytochrome P450. Ribavirin ma jimpedixx l-eżżimi ta' cytochrome P450. M'hemm l-ebda evidenza minn studji dwar it-tossiċità li ribavirin jinduċi l-eżżimi tal-fwied. Għalhekk, hemm probabbiltà minima li jseħħu interazzjonijiet abbażi tal-eżżima 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 jiġi 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 ohra, 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; AUC₀₋₁₂ tnaqqas b'14 %. Jista' jkun li l-bijodisponibilità tnaqqset f'dan l-istudju minħabba 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'aċidożi lattika. Farmakoloġikament, ribavirin iżid il-metaboliti fosforilati ta' nukleosidi purini *in vitro*. Din l-attività tista' twassal għal riskju akbar ta' aċidożi 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 aċidożi lattika u pankreatite, li minnhom ftit kienu letali, kienu rapportati (ara sezzjoni 4.4).

Kien rapportat li l-anemija hraxet minħabba ribavirin meta zidovudine ikun parti mill-programm ta' terapija li jintuża biex jittratta HIV għalkemm il-mekkanizmu eżatt għad irid jiġi ċċarat. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minħabba r-riskju 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 minħabba li hađu zidovudine.

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

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

Riżultati konfligġenti huma rrapportati 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 z-żewġ mediċini jingħataw fl-istess hin.

4.6 Fertilità, tqala u treddigħ

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

Pazjenti nisa

Ribavirin m'għandux jintuża minn nisa waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 5.3). It-terapija b'Ribavirin m'għandhiex tinbeda qabel ma jinkiseb riżultat negattiv ta' test tat-tqala immedjatament qabel tinbeda t-terapija. Nisa li jista' jkollhom it-tfal, għandhom jużaw mezzi kontraċettivi effettivi waqt it-trattament u għandha xhur wara li jkun spicċa 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 it-trattament, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju sinifikanti għal teratoġenicità ta' ribavirin għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti rġiel u n-nisa msiehba tagħhom

Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'imsiehba nisa ta' pazjenti rġiel li jkunu qed jiehdu 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 tiegħu hija tqila għandu jingħata struzzjonijiet sabiex juża kondom sabiex inaqas kemm jista' jkun ir-riskju li jgħaddi ribavirin lis-sieħba.

Tqala

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

Treddigh:

Mhux magħruf jekk ribavirin jitmexx fil-ħalib tal-bniedem. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li jkunu qed jerdgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

Fertilità

Tagħrif prekliniku:

- Fertilità: Fi studji fuq annimali, ribavirin ipprova effetti reversibbli fuq l-ispermatoġeneżi (ara sezzjoni 5.3).
- Teratoġenicità: Intwera potenzjal teratoġeniku u/jew embrijoċidali sinifikanti għal ribavirin fl-ispeċi ta' annimali kollha li fuqhom saru studji adegwati, li seħħ f'dożi baxxi sa 1000 mg/m² minn għoxrin tad-doża umana rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).
- Ġenotossicità: Ribavirin tikkaguna l-ġenotossicità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ribavirin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu fuq il-hila biex issuq u thaddem magni; madankollu, prodotti mediċinali oħra użati b'mod kombinat għandu mnejn ikollhom effett. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw għeja kbira, hedla jew konfużjoni waqt it-trattament għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jsuqu jew li jgħaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

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

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

Jekk jogħġbok inqas għall-SmPC korrispondenti ta' prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' ribavirin għal effetti addizzjonali mhux mixtieqa rappurtati b'dawn il-prodotti.

Adulti

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

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

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 5** huma bażati fuq l-esperjenza ta' provi kliniċi f'pazjenti li kienu inkonsapevoli ttrattati għal sena shiħa u wara t-tqegħid fis-suq. Għadd ta' reazzjonijiet avversi, generalment

attribwiti għal terapija b'interferon imma li ġew irrapportati fil-kuntest ta' terapija ta' epatite Ċ (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 magħuf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jtnizzlu 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-Organi	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni hafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni batterika (li tinkludi sepsis), infezzjoni tal-fungu, influwenza, infezzjoni flapparat respiratorju, tonkrite, herpes simplex, sinusite, otitis media, rinite, infezzjoni fil-passagg awrinarju
Mhux komuni	Infezzjoni fin-naħa t'isfel tal-passagg respiratorju
Rari:	Pnewmonja*
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmu mhux speċifikat
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika	
Komuni hafna:	Anemija, newtropenija
Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatia, limfopenja
Rari hafna:	Anemija aplastika*
Mhux magħruf:	Aplasja pura taċ-ċellula ħamra, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombotika
Disurbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva għal medicina
Rari hafna:	Sarkoiydosi*, artrite rewmatoidi (ġdida jew aggravata)
Mhux magħruf:	Sindromu Vogt-Koyanagi-Harada, lupus eritematosi sistemiku, artrite rewmatoidi (ġdida jew aggravata), vaskulite, reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urikarja, angjodema, tidjieg tal-bronki, anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrina	
Komuni:	Ipotajroidiżmu, Ipertajroidiżmu
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjon	
Komuni hafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija, iperurikemija, ipokalcemija, diżidrazzjoni, žieda fl-aptit.
Mhux komuni	Dijabete mellitus, ipertrigliceridemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni hafna:	Dipressjoni, ansjeta, burdati emozzjonali, insomnja
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, psikosi, mġieba aggressiva, konfużjoni, aġitazzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, mġieba mhux normali, nervożità, tnaqqis fil-ħajra sesswali, apatija, disturbi fl-irqad, ħolm mhux normali, biki mhux normali,
Mhux komuni:	Tenattivi ta' suwiċidju, attacchi ta' paniku, alluċinazzjoni
Rari:	Disturbi bipolari
Rari hafna:	Suwiċidju*
Mhux magħruf:	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, manija*, tibdil fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	

Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras, sturdament, ħalq xott, tiddgħajjef il-konċentrazzjoni
Komuni:	Amnesija, indeboliment fil-memorja, sinkope, emigranja, atassja, tregħid, parestesija, disfonja, telf fit-togħma, ipoestesija, iperestesija, ipertonja, ngħas, emigranja, disturbi fl-attenzjoni, roġħda, ipertonja, disgewsja
Mhux komuni	Newtropsja, newropatija periferika
Rari:	Attakki ta' puplesja (konvulsjoni)*, newropatija periferali*
Rari ħafna:	Emorragija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polinewropatija*
Mhux magħruf:	Puplesja fil-wieċ, newropatiji (li jinkludu mononewropatiji)
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Disturbi fil-vista, vista mċajpra, konguntivite, irritazzjoni fl-għajnejn, ugħigh fl-għajnejn, vista abnormali, disturbi tal-glandola lakrimali, għajnejn xotti
Rari:	Emorragiji retinali*, retinopatiji (li jinkludu edema makulari)*, okklużjoni tal-arterja retinali*, okklużjonital-vina retinali*, newrite ottika*, papilloedema*, tnaqis fl-akuwita viżwali jew fil-kamp viżwali*, tnixxija retinali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertiġini, impediment/telf tas-smieġħ, tinnite, ugħigh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpitazzjoni, tikkardja
Mhux komuni	Infart mijokardjali
Rari:	Kardjopatija*, arritmija*
Rari ħafna:	Iskemija kardijaka*
Mhux magħruf	Effużjoni perikardjali*, perkardite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, sinkope, fwawar
Rari	Vaskulite
Rari ħafna:	Iskemija periferali*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u nelljastinali	
Komuni ħafna:	Dispnea, sogħla
Komuni:	Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni tal-apparat respiratorju, kongestjoni tas-sinus, kongestjoni nażali, aktar tnixxija fil-passaġ tal-arja ta' fuq, ugħigh faringolarinġeali, sogħla mhix produttiva
Rari ħafna:	Infiltrati pulmonari*, pnemonite*, pnemonite interstizzjali*
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna:	Dijarea, remettar, tqalligh, ugħigh addominali
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, postumetti, kolite, ugħigh fil-kwadrant lemini ta' fuq, dispepsja, rifluss gastroesofageali*, glossite, ċeilite, distensjoni addominali, ħanek bid-demm, ġingivite, ippurgar maħlul, disturbi tas-sniien, stitikezza, gass
Mhux komuni	Pankreatite*, ugħigh fil-ħalq
Rari	Kolite iskemika*
Rari ħafna	Kolite ulċerattiva *
Mhux magħruf:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazzjoni fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Epatomegalija, suffejra, iperbilirubinemija*
Rari ħafna:	Epatotossiċita (li jinkludi mewt)*

Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	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, tbengil, žieda fl-għaraq, tessut tax-xagħar 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-estrematajiet
Mhux komuni	Uġiġh fl-għadam, debulizza fil-muskoli
Rari:	Rabdomijolisi*, mijositi*
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Frekwenza biex tghaddi l-awrina, polimurja, anormalità fl-urina
Rari:	Indeboliment renali*, insuffiċjenza tal-kliewi*
Rari ħafna:	Sindromu nefrotiku*
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	
Komuni:	Nisa: amenorrea, menaragja, 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 jingħata	
Komuni ħafna:	Għajra, tregħid, deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, irritabilità
Komuni:	Uġiġh fis-sider, dwejjaq fis-sider, edema periferali, thossok mitluq, thossok mhux normali, għatx
Mhux komuni	Edema tal-wiċċ
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fil-piż
Komuni:	Qalb tgedwed

*Peress li ribavirin dejjem gie ppreżentat dejjem ma' prodott ta' alfa interferon u l-lista elenkata ta' reazzjonijiet avversi kienet tinkludi l-esperjenza ta' wara t-tgħid 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 (pergilat jew mhux pergilat)

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 + peginterferon alfa-2b u 37 % tal-pazjenti trattati b' ribavirin + interferon alfa-2b. Il-livelli ta' emoglobina niżli 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, newtrogenija, u tromboċitopenija kienu ħfief (gradi 1 jew 2 tal-WHO). Kien hemm xi każijiet ta' newtrogenja 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.

Žieda 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'infezzjoni waħda) li kienu rrappurtati fl-istudji bi frekwenza > 5 % kienu: kandidiġi orali (14 %), lipodistrofija akkwiziċa (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-infezzjoni 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' newtopenja, tromboċitopenja u anemija seħħew b'mod aktar ta' spiss f'pazjenti li kellhom infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess ħin, il-maġġoranza setgħu jkunu ġestiti b'tibdil fid-doża u rari kien meħtieġ li jitwaqqaf it-trattament qabel iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Anormalitajiet 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 fi 12 % (23/194) tal-pazjenti trattati b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tnaqqis fil-limfoċiti CD4

Trattament b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-4 ġimġha minn għal 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 infezzjoni fl-istess ħin b'għadd ta' ċelluli CD4+ < 200/μL (ara sezzjoni 4.4). Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ko-rispondenti 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 jkollu inkoinċidu ma' daww ta' ribavirin meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħra.

Popolazzjoni pediatrika:

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 bi aktar komuni ikunu għal anemija, newtopenja u telf fil-piż. B'mod ġenerali, il-profil ta' reazzjonijiet avversi fi tfal u adoloxxenti kienu bħal daww osservati f'adulti, għalkemm hemm tħassib speċifiku fuq it-tfal minħabba 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 disghin minn 107 itfal kienu rreġistrati fil-prova ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin. L-effetti fuq it-ktabbir kienu inqas f'daww it-tfal ikkurati għal 24 ġimġha milli f'daww 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. Erbgha u ghoxrin fil-mija tat-tfal (11/46) ikkurati għal 24 ġimgħa u 40% tat-tfal (19/48) ikkurati għal 48 ġimgħa kellhom tnaqqis ta' > 15-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 għalkoll 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 kienet u-deni (80%), uġiġh ta' ras (62%), newtopenija (33 %), gheja (30 %), anoreksja (29 %) u eritema nis-sit tal-injezzjoni (29 %). Individwi 1 biss ma komplix it-terapija bħala riżultat ta' reazzjoni avversa (tromboċitopenija). Il-maġġoranza ta' reazzjonijiet avversi rrapportati fl-istudju kienu minn ħfief għal moderati fis-severità. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrapportati f'7 % (8/107) ta' 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 hargu minn il-popolazzjoni ta' pazjenti kienu nervożità (8 %), aggressjoni (3 %), rabja (2 %), dipressjoni/burdati depressa (4 %) u ipotajrojdizmu (3 %) u 5 individwi hadu kura b'levothyroxine għal ipotajrojdizmu 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 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' effetti avversi fil-popolazzjoni pedjatrika limitata 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 fit-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 ta' wara t-trattament, it-tfal kellhom tul medju ta' 44 perċentil, li kien inqas mill-medju tal-popolazzjoni normattiva u inqas mit-tul medju ta' riferiment medju tagħhom (48 perċentil). Ghoxrin (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 tliet ta' żmien twil ta' follow-up (sa 5 snin). It-tul adult finali kien disponibbli għal 14 minn dawk it-tfal u wara 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 rrapportati b'mod aktar ta' spiss meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (2.4 % vs 1 %) waqt it-trattament u fis-6 xhur wara t-trattament. Bħal fil-każ ta' pazjenti adulti, tfal u adoloxxenti kellhom ukoll reazzjonijiet psikjatriċi avversi oħra (eż., dipressjoni, burdati emozzjonali, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, disturbi mnejn ingħatat l-injezzjoni, deni, anoreksja, remettar, u burdati 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 rrapportati 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 taht 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 Effetti avversi komuni rapportati b’mod komuni, komuni u mhux komuni waqt il-provi kliniċi fi tfal u adoloxxenti b’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, ċellulite
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-appet, naqqis fl-appetit
Komuni:	Ipertrigliceridemija, iperurikemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, naqqis ta’ rqad, burdati emozzjonali
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, aggressjoni, konfużjoni, jaffettwa l-ljabilita, disturbi ta’ mgieba, agitazzjoni, ħmar il-lejl, anksjetà, burdata mibdula, irrikwitezza, nervożità, disturbi fl-rqad, 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, parestezija, iperestesija, ipoestesija, tiddgħajjef il-koncentrazzjoni, nghanas, disturbi fl-attenzjoni, kwalità ħażina ta’ rqad.
Mhux komuni	Newralġja, letargija, iperattività psikomotorili
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Konguntivite, ugħigh fl-għajnejn, vista mhux normali, disturbi fil-glandola lakrimali
Mhux komuni	Emorragija konguntivali, ħakk fl-għajnejn, keratite, vista mċajpra, 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, ċejlosi, glossite, rifluss gastroesofageali, disturbi fir-rektum, disturbi gastrointestinali, stitikezza, ippurhar merhi, ugħigh fis-snien, disturbi fis-snien, dwejjajq 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' taht il-ġilda	
Komuni ħafna:	Alopeċja, raxx
Komuni:	Ħakk, reazzjoni ta' fotosensittività, raxx makulopapulari, ekżema, iperidrosi, 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-estremitàjiet, ugħigh fid-dahar, kontrattazzjoni tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Enuresi, disturbi b'leġgħaddi l-awrina, inkontinenza fl-awrina, protejuri
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-sider	
Komuni:	Nisa: amenorrea, menorraġja, disturbi menstrwali, disturbi vaginali Irġien: ugħigh testikulari
Mhux komuni	Nisa: dismenorrea
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja, tertir, deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, thossok ma tiflaħx, irritabilità
Komuni:	Ugħigh fis-sider, edema, ugħigh, thossok ksaht
Mhux komuni	Dwejjajq 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
Korrimient, 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 ġimghat 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

medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw 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 rrappurtata kienet doża totali ta' 10 g ta' ribavirin (50 pillola miksija b'rita x 200 mg) u 39 MIU ta' interferon alfa-2b (13 injezzjonijiet taħt 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 analogu sintetiku ta' nucleosajd li wera attività *in vitro* kontra vi RNA u DNA tal-virusis. Il-mekkaniżmu li bih Ribavirin flimkien ma' prodotti medicinali oħra jeżerċita l-effetti tiegħu kontra HCV mhux magħruf. Formulazzjonijiet orali tal-monoterapija ta' ribavirin kienet mistharrġa bħala terapija għal epatite Ċ kronika f'diversi provi kliniċi. Ir-riżultati ta' dan l-istħarġ 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 sitt xhur ta' follow-up.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ribavirin flimkien ma' Sustanza Antivirali li taħdem 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 iddettaljat biss id-deskrizzjoni dwar l-użu ta' ribavirin mill-iżvilupp originali ma' (peg)interferon alfa-2b:

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

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

Pazjenti inkonsapevoli

Tliet provi ezaminaw 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, 1,530 pazjent inkonsapevoli kien ittrattat għal sena waħda b'wieħed minn dawn il-programmi ta' kombinazzjoni li ġejjin:

- Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/gimġha) (n = 511).

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

F'din il-prova, il-kombinazzjoni ta' ribavirin ma' peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimġha) 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 maghrufa 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'dawk il-pazjenti li rċewew > 10.6 mg/kg ribavirin (doża ta' 800 mg f'pazjent tipiku ta' 75 kg), hu x'inhu l-ġenotip jew l-viral load, ir-rati ta' rispons kienu oġhla b'mod sinifikanti f'dawk il-pazjenti li rċewew ≤ 10.6 mg/kg ribavirin (**Tabella 7**), filwaqt li r-rati ta' rispons f'pazjenti li rċewew > 13.2 mg/kg ribavirin kienu fil-fitt għla.

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	28 %	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)

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

Tabella 8 Rispons Viroloġiku fl-Aħħar tal-Kura, Rispons Viroloġiku Sostnut u dawk li 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-ġimġha		
	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 > 600,000	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)

IU/mL			
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600,000	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
IU/mL			
> 600,000	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)
IU/mL			

* Kwalunkwe individwu li kellu livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu fiż-żjara tat-12-il ġimgha ta' follow-up u dejta nieqsa fiż-żjara tal-24 ġimgha ta' follow-up kien meqjus bħala risponsdur sostnut. Kwalunkwe individwu li kellu dejta nieqsa fi u wara l-perjodu ta' 12-il ġimgha ta' follow-up kien meqjus bħala li ma kellux rispons f'ġimgha 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'ġenotip 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 ġimgha kienet 50 %. Wiehed u erbghin fil-mija tal-individwi (97/235) kellhom livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu mar-4 ġimgha u tal-24 ġimgha tat-terapija. F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' 92 % (89/97) li kellhom rispons viroloġiku sostnut. Ir-rata għolja li nkisbet f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti giet identifikata f'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 ġimgha tista' tkun marbuta ma' rata ta' rispons sostnut oghla (11/11) u ma' riskju aktar baxx li jirkadu (0/11 imqabbel ma' 7/96 fl-24 ġimgha ta' wara l-kura).

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

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

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

* Essej ta' PCR għall-HCV-RNA, bil-limitu l-baxx li jista' 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 oġhla 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 oġhla 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' żmien (ġimgha ta' kura 4 u ġimgha ta' kura 12) intwerew li jistgħu jintużaw biex jitbassar ir-rispons sostnut (Tabella 10)

Tabella 10 Valur Imbassar għar-Rispons Viroloġiku Sostnut Waqt Il-Kura waqt Terapija Kombinata bi peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ <i>ribavirin</i> 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 ġimġha ta' kura

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

***Ir-risultati li qed jidhru huma mehudin f'hin speċifiku. Pazjent seta' kien nieqes jew kellu riżultat differenti għal Ġimġha 4 jew ġimġha 12.

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

Pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

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

Tabella 11 Rispons viroloġiku sostnut skont il-ġenotip wara ribavirin iġġenat flimkien ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

	Studju 1 ¹			Studju 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg/kg/ġimġha)	Ribavirin (800 mg/jum) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	Valur p ^a	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/ġimġha)	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)	8 % (8/129)	0.006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0.007
Ġenotip 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0.88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0.730

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

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 għadu 100 µg/ġimġha peginterferon alfa-2b u individwi ≥ 75 kg irċievw 150 µg/ġimġha peginterferon alfa-2b.

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

¹ Carrat F, Banfi-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 ittjiehdu 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 daww li wrew rispons (-0.3 għal Metavir u -1.2 għal Ishak) u stabbli (-0.1 għal Metavir u -0.2 for Ishak) fost daww li ma kellhomx rispons. Mil-lat ta' attività, madwar terz ta' daww li kellhom rispons sostnut urew titjib u hadd ma mar għall-agħar. Ma deherx titjib mil-lat ta' fibrosi f'dan l-istadju. L-isteatosi tgiebet b'mod sinifikanti f'pazjenti infettati b'HCV ta' Ġenotip 3.

Pazjenti li kienu kkurati qabel

Kura mill-ġdid ta' pazjenti li kienu f'lewwi 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'lewwi għall-kura li ngħataw qabel b'taħlita 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'hala 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'hala HCV-RNA li ma setgħax jitkejjel wara 12-il ġimgħa ta' kura. Rispons Viroloġiku Sostnut (SVR) huwa definit b'hala 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 alpha/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	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Rispons Qabel					
Jirkadu	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Ġenotip 1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Ġenotip 2/3	88.9 (72/81)	83.6 (53/72) 80.2, 87.0	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
NR	28.6 (258/903)	57.0 (147/258) 49.0, 64.9	12.4 (59/476)	44.1 (26/59) 27.4, 60.7	13.6 (188/1,385) 11.2, 15.9
Ġenotip 1/4	23.6 (102/790)	51.6 (94/182) 42.1, 61.2	9.9 (44/446)	38.6 (17/44) 19.7, 57.5	9.9 (123/1,242) 7.7, 12.1
Ġenotip 2/3	67.9 (74/109)	70.3 (52/74) 56.6, 84.0	53.6 (15/28)	60.0 (9/15) 27.4, 92.6	46.0 (63/137) 35.0, 57.0
Ġenotip					
1	30.2 (343/1,135)	51.3 (176/343) 44.4, 58.3	23.0 (162/704)	42.6 (69/162) 32.6, 52.6	14.6 (270/1,846) 12.5, 16.7
2/3	77.1 (185/240)	73.0 (135/185) 64.6, 81.4	75.6 (96/127)	63.5 (61/96) 50.9, 76.2	55.3 (203/367) 48.6, 62.0
4	42.5 (17/40)	70.6 (12/17) 42.1, 99.1	44.4 (12/27)	50.0 (6/12) 12.8, 87.2	28.4 (19/67) 14.2, 42.5
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 bħala HCV-RNA fis-serum/plażma pożittiv fi tmiem it-12-il ġimgha ta' kura. HCV-RNA fil-plażma jitkejjel b'assaġġ ta' reazzjoni tal-katina tal-polymerase kwantitattiv ibbażat fuq riċerka minn laboratorju ċentrali.

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

B'mod globali, madwar 36 % (821/2.286) tal-pazjenti kellhom livelli ta' HCV-RNA fil-plażma li ma setgħux jitkejjlu mat-12-il ġimgha ta' terapija mkejla permezz ta' test ibbażat fuq riċerka (limitu li seta' jitkejjel 125 IU/mL). F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' rispons viroloġiku sostnut ta' 56 % (463/823). Għall-pazjenti li kienu fallaw għat-terapija li kienet ingħatat qabel b'interferon mhux pegilat jew interferon pegilat u negattivi ma' ġimgha 12, it-rati ta' rispons sostnut kienu ta' 69 % u 50 %, rispettivament. Fost 480 pazjent b'>2 log tat-tnaqqis virali iżda b'ammont ta' vajrus li għad li jgħi mkejjel ma' ġimgha 12, b'kollox 188 pazjent komplew it-terapija. F'dawk il-pazjenti, 125 VR kien 12 %.

Dawk li ma kellhomx rispons għat-terapija li ngħatat qabel b'interferon alfa pegilat/ribavirin kellhom anqas ċans li jiksbu rispons f'ġimgha 12 għall-kura mill-ġdid minn dawk li ma kellhomx rispons għal interferon alfa mhux pegilat/ribavirin (12 % vs 28.6 %). Madankollu, jekk inkiseb rispons 25 f'ġimgha 12, kien hemm differenza żgħira fl-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); 345 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 oġġla minn dak b'interferon alfa-2b waħdu (49 % vs 5 %, $p < 0.0001$). Ma kienx il-benefiċċju baqa' jinżamm irrispettivament minn fatturi standard li jibassru r-rispons għal interferon alfa-2b bħal livell tal-virus, ġenotip ta' HCV u l-istadji histoloġiċi.

Tagħrif dwar l-epatite 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 ta' 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 kienx idur ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u sabiex jiġi stmat l-impatt ta' negattività virali kienet 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 mingħajr ribavirin). SVR wara kura b'HCV kronika b'interferon alfa-2b (pegilat u mhux pegilat, bi jew mingħajr ribavirin) wassal għal tneħħija 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 jseħħu każijiet epatici f'pazjenti b'cirrozi (li jinkludi epatokarċinoma).

Popolazzjoni pedjatrika

Effikaċja klinika u sigurtà

Ribavirin flimkien ma' peginterferon alfa-2b

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

Tabella 13 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut (na,b (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kienux iklurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha n = 107		
	24 ġimgħa	48 ġimgħa
Ġenotipi kollha	26/27 (96 %)	14/26 (55 %)
Ġenotip 1	-	9/72 (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'hala HCV-RNA li ma jistax jitkejjel wara 24 ġimgħa 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 48 ġimgħa ta' kura fil-waqt li dawg b'ġenotip 3 u viral load għoli (≥ 600,000 IU/mL) kellhom jiehdu 48 ġimgħa ta' kura.

Ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li setgħu jitkejjel (imkejjel minn laboratorju ċentrali bl-użu ta' assaġġ permezz tal-RT-PCR li jintuża għar-riċerka) kienu arwolati f'żewġ provi multiċentrali u rċevew ribavirin 15 mg/kg kuljum flimkien ma' interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa għal sena u segwit b'6 xhur follow-up wara t-trattament. Kienu arwolati total ta' 118-il pazjent: 57 % irġiel, 80 % Kawkasi, u 78 % ġenotip 1, 64 % ≤ 12-il sena. Il-popolazzjoni arwolata kienet tikkonsisti prinċipalment minn tfal b'epatite Ċ hafifa għal moderata. Fiz-żewġ provi multiċentrali, rati ta' rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti 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-possibiltà 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).

Ġabra fil-qosor ta' dawn ir-riżultati qed jidhru f'**Tabella 14**.

Tabella 14 Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kienux kurati qabel	
	Ribavirin 15 mg/kg/jum + interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-ġimgħa
Rispons Globali (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Għadd (%) ta' pazjenti

1. Mfisser b'hala HCV-RNA taht il-limitu li jista' jitkejjel b'assaġġ 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 C 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 kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għall-pazjenti li kellhom rispons sostnut 24 ġimgħa wara kura ta' 24 jew 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' dawk 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' hames snin, arwola 97 pazjent pedjatriku b'epatite C kronika wara t-trattament f'żewġ provi multiċentrali 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 kienet għalfejn wiehded 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-istima ta' Kaplan-Meier għat-tkomplija ta' rispons sostnut fuq 5 snin hi ta' 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] għal pazjenti pedjatriki kkurati b'interferon alfa-2b u ribavirin. Barra minn hekk, 98 % (51/52) b'livelli normali ta' ALT fl-48 ġimgħa 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 tneħħija fuq perijodu ta' żmin twil tal-virus li jipprova jirrisoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kroniku. Madanakollu dan ma jipprova jkollidix li jseħħu każijiet epatiċi f'pazjenti b'ċirrozi (li jinkludi epaokarċinoma)

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Ribavirin huwa assorbit malajr wara li tneħħata mill-halq b'doża waħda (il-medja T_{max} = 1.5 sigħat), segwit minn distribuzzjoni mgħaġġla u faċli ta' eliminazzjoni mtawwla (half-lives ta' assorbiment b'doži waħidhom, distribuzzjoni u eliminazzjoni huma 0.05, 3.73 u 79 siegħa, rispettivament). L-assorbiment huwa estensiv b'madwar 10 % ta' doża radjutikkettata eliminata mal-ippurgar. Madankollu, ir-rata assoluta ta' bijodisponibilità hi madwar 45 %-65 %, li tidher li hi minhabba l-metaboliżmu tal-ewwel passagg. 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 homi u kien identifikat li jseħħ prinċipalment permezz ta' trasportatur ekwilibrativ tan-nukleosajd tat-tip c. Dan it-tip ta' trasportatur huwa preżenti kważi fit-tipi kollha ta' ċelluli u jista' jkun il-kawża tal-volum għoli tad-distribuzzjoni ta' ribavirin. Il-proporzjon ta' demm shih:konċentrazzjonijiet ta' ribavirin huwa madwar 60:1; ribavirin żejjed fid-demm shih jeżisti bħala nukleotidi ta' ribavirin li jinsabu f'eritroċiti.

Bijotrasformazzjoni

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

Ribavirin intwera li jipproduċi varjabilità farmakokinetika għolja bejn u fl-individwi wara doži waħidhom mill-halq (b'varjabilità ta' bejn l-individwi ta' madwar 30 % kemm għal AUC u għal C_{max}), li għandha

mnejn tkun minhabba l-metaboliżmu estensiv tal-ewwel passagg u t-trasferiment go u 'l barra mill-komportament tad-demmm.

Eliminazzjoni

Wara dożaġg multiplu, ribavirin jakkumula b'mod estensiv fil-plażma bi proporzjon ta' sitt darbiet għal kull doża ta' AUC_{12hr} . Wara d-dożaġg mill-halq ta' 600 mg BID, stat ta' ekwilibriju ntlaħaq f'madwar erba' ġimgħat, b'medja tal-koncentrazzjonijiet tal-plażma fi stat fiss ta' madwar 2,200 ng/mL. Wara l-waqfien tad-dożaġg, 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-koncentrazzjoni ta' ribavirin fil-fluwidu seminali kienet madwar darbejn oghla meta mqabbel mas-serum. Madankollu, l-esponiment sistemiku għal ribavirin ta' siegħa femminili wara rapport sesswali ma' pazjent ikkurat kien stmat u jibqa' limitat hafna meta mqabbel mal-koncentrazzjoni terapewtika ta' ribavirin fil-plażma.

L-effett tal-ikel

Il-bijodisponibilità ta' doża waħda mill-halq ta' ribavirin żdiedet meta ngħata flimkien ma' iklar b'hafna xaham (AUC_{0-12h} u C_{max} it-tnejn żdiedu b'70 %). Jista' jkun li ż-żieda fil-bijodisponibilità f'dan l-istudju kienet minhabba dewmien fil-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 jieħdu ribavirin mal-ikel sabiex tintlaħaq il-koncentrazzjoni massima ta' ribavirin fil-plażma.

Funzjoni renali

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

Funzjoni epatika

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

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

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

Analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni saret permezz ta' valuri tal-koncentrazzjoni fis-serum miġbura minn ftit kampanji 'l bogħod minn xulxin minn erba' provi kliniċi kkontrollati. Il-mudell ta' tnehhija li żviluppawra li l-piż tal-ġisem, is-sess, l-età u l-kreatinina fis-serum kienu kovarjanti ewlenin. Għall-irġiel, it-tnehhija kienet ta' madwar 20 % oghla milli għan-nisa. It-tnehhija żdiedet 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 mill-mudell.

Popolazzjoni pedjatrika:

Ribavirin f'taħlita ma' peginterferon alfa-2b

Il-kwalitajiet farmakokinetiċi ta' doži multipli ta' ribavirin u peginterferon alfa-2b f'pazjenti tfal u adolexxenti b'epatite C kronika kienu evalwati waqt studju kliniku. F'pazjenti tfal u adolexxenti li kienu qed jirċievu dożaġgi ta' peginterferon alfa-2b aġġustati skont is-superfiċje tal-ġisem ta' 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{ġimgħa}$, l-istima tal-proporzjon log mibdul tal-esponiment waqt l-interval bejn id-dożaġgi huwa mbassar li jkun 58 % (CI ta' 90 %: 141-177 %) oghla minn dak osservat f'adulti li kienu qed jirċievu 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ġimgħa}$. Il-

farmakokinetika ta' ribavirin (miġjuba għan-normal skont id-doża) f'din il-prova kienet simili għal dawk irrappurtati fi studju ieħor b'ribavirin li 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 ribavirin meta jingħataw lil pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum maqsuma f'żewġ doži (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-ġimgħa (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 f'qasna saru l-istudji. Kienu nnutati suriet difettużi tal-kranju, tas-saqaf tal-halq, tal-ġhajnejn, tax-xedaq, fin-ġelejn dirġajn, tal-iskelettru 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 dwar it-tossiċità 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 mit-tabbir skont id-doża, li wara deher bħala tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem, it-tul tal-crown-rump (bejn il-ras u l-patata) u t-tul tal-ġhadam. Fi tmiem il-perijodu ta' konvalexxenza, bidliet fit-tibja u fir-reġjun kienu żgħar hafna għalkemm statistikament sinifikanti b'mod ġenerali meta mqabbla ma' dawk tal-ġiel fid-doži kollha u fin-nisa li ngħataw l-ogħla żewġ doži meta mqabbla mal-kontrolli. Ma deherx effetti istopatoloġiċi fuq l-ġhadam. Ribavirin ma kellux effetti fuq l-iżvilupp newrokomportattivi jew riproduttivi. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieħ ta' firien kienu inqas mill-konċentrazzjonijiet fil-plażma li jintlaħqu mill-bniedem bid-doża terapewtika.

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

Fi studji ta' 2 u 6 xhur fuq il-ġrieden sabiex jiġu mistħarrġa l-effetti fuq it-testikuli u fuq l-isperma kkaġunati minn ribavirin, anormalitajiet fl-isperma seħhew f'doži ta' 15 mg/kg u aktar. Dawn id-doži fl-annimali jipproduċu espożizzjonijiet sistematiċi hafna inqas minn dawk li ntlahqu fil-bniedem f'doži terapewtiċi. Wara l-waqfien tal-kura, l-irkupru tista' tghid totali mit-tossiċità testikulari kkaġunata minn ribavirin seħħet fi żmien wieħed jew żewġ ċikli spermatogeniċi (ara sezzjoni 4.6).

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

Studji konvenzjonali dwar il-karċinoġeniċità f'annimali gerriema f'espożizzjonijiet baxxi meta mqabbla ma' espożizzjonijiet fil-bniedem skont kundizzjonijiet terapewtiċi (fattur 0.1 fil-firien u 1 fil-ġrieden) ma wrewx tumoriġeniċità ta' ribavirin. Barra minn hekk, fi studju dwar il-karċinoġeniċità fuq 26 ġimgha bl-użu tal-

mudell heterozygous p53(+/-) tal-ġurdien, ribavirin ma kkawżax tumuri 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 karċinoġeniku 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 innotati b'xi waħda miż-żewġ sustanzi attivi waħidhom. Il-bidla ewlenija marbuta mat-trattament kienet anemija bejn ħafifa u moderata li kienet riversibbli, li s-severità tagħha kienet akbar minn dik prodotta minn xi wieħed mis-sustanzi attivi waħdu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Calcium hydrogen phosphate
Croscarmellose sodium
Povidone
Magnesium stearate

Ir-rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol – parzjalment idrolizzat
Macrogol / Polyethylene glycol 3350
Titanium dioxide (E171)
Talc
Iron oxide red
Iron oxide yellow
Iron oxide black

6.2 Inkompatibilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Il-pilgħli Ribavirin Teva Pharma B.V. huma ppakkjati ġo folji tal-aluminju li jikkonsistu minn polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polyvinyl acetate (PVAc)

Pakketti f'daqsijiet ta' 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 u 168 kapsul a
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

7. ID-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/1/09/527/001 - 14-il pillola
EU/1/09/527/002 - 28 pillola
EU/1/09/527/003 - 42 pillola
EU/1/09/527/004 - 56 pillola
EU/1/09/527/005 - 84 pillola
EU/1/09/527/006 - 112 pillola
EU/1/09/527/007 - 140 pillola
EU/1/09/527/008 - 168 pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 ta' Lulju 2009
Data tal-aħħar tigdid: 16 ta' Jannar 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola ta' Ribavirin Teva Pharma B.V fiha 400 mg ta' ribavirin

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Roża ċara għal roża (intaljata b'“R” fuq naħa waħda u “400” fuq naħa oħra).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

Ribavirin Teva Pharma B.V. għandu jintuża f'terapija flimkien ma' mediċini oħra kif deskritt fis-sezzjoni 4.1.

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott (SmPC – *Summary of Product Characteristics*) korrispondenti tal-prodotti mediċinali użati flimkien ma' Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 Pharma B.V.

Il-pilloli ta' Ribavirin Pharma B.V. għandhom jittiehdu mill-ħalq kuljum f'żewġ dożi mqassmin (filgħodu u filgħaxxi) mal-ikel.

Adulti:

Id-doża rakkomandata u t-tul ta' żmien għal kemm għandu jingħata Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 Pharma B.V. F'każijiet fejn ma ssir l-ebda rakkomadazzjoni speċifika dwar doża, għandha tintuża d-doża li ġejja: Piż tal-pazjent: < 75 kg = 1,000 mg u > 75 kg = 1,200 mg.

Popolazzjoni pedjatrika:

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

Nota: Għal pazjenti li jiżnu < 47 kg jew li mhumiex kapaċi jibilgħu pilloli, 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 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' pilloli ta' 200 mg*
47 - 49	600 mg	3 x 200 mg pilloli ^a
50 - 65	800 mg	4 x 200 mg pilloli ^b
> 65	Irreferi għar-rakkomandazzjonijiet tad-doża fl-adulti	

a: 1 filghodu, 2 filghaxija

b: 2 filghodu, 2 filghaxija

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg Pilloli

*Nb: għal doži ta' kuljum ta' 800 mg, 2 x 200 mg jistgħu jiġu sostitwiti b'pillola 1 x 400 mg

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 kardijaku u l-koncentrazzjoni tal-bilirubina indiretta tal-pazjent.

Tabella 2 Immaniġġjar ta' Reazzjonijiet Avversi		
Valuri tal-laboratorju	Tnaqqas id-doża ta' ribavirin* jekk:	Waqqaf ribavirin jekk:
Emoglobina f'pazjenti mingħajr l-Ebda Mard Kardijaku	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Emoglobina: Pazjenti bi-Serje 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 ttnaqqas għal 600 mg/jum (mogħtija bhala pillola waħda ta' 200 mg filghodu u żewġ pilloli 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 oġġla.

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 oħra. Pazjenti li jkollhom id-doża ta' ribavirin tagħhom imnaqqsa għal 600 mg kuljum jirċievu pillola waħda ta' 200 mg filghodu u żewġ pilloli 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' medicini 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-koncentrazzjoni 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-karatteristiċi individwali tal-pazjent.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ribavirin użat flimkien ma' antivirali li jahdmu 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 jinfidli f'pazjenti b'funzjoni hażina tal-kliwi minhabba tnaqqis fit-tnehhija 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 ma jinbeda ribavirin. Pazjenti adulti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina ta' 30-50 mL/minuta) għandhom jingħataw doži jalternaw kuljum ta' 200 mg u 400 mg. Pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi (tnehhija tal-kreatinina ta' < 30 mL/minuta) u pazjenti b'Mard tal-Kliwi fl-Aħħar Stadju (ESRD - *End Stage Renal Disease*) jew fuq l-omodijalisi għandhom jingħataw 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	
Tnehhija tal-Kreatinina	Doża ta' ribavirin (kuljum)
30 sa 50 mL/min	Doži jalternaw, darba 200 mg u darba 400 mg
Inqas minn 30 mL/min	200 mg kuljum
Emodijalisi (ESRD)	200 mg kuljum

Indeboliment tal-fwied

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

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ribavirin Teva Pharma B.V. pilloli għandhom jingħataw mill-ħalq mal-ikel.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Tqala (ara sezzjonijiet 4.4, 4.6 u 5.3). F'nisa li jista' jkollhom it-tfal, 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 Teva Pharma 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 5.4). Jekk jogħġbok irreferi għall-SmPC ta' (peg)interferon alfa għal dettalji dwar ir-rakkomadazzjonijiet ta' monitoraġġ u mmaniġġjar ta' dak li għandu x'jaqsam mar-reazzjonijiet avversi elenkati taħt 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 jista' jkun irriversibbli f'xi pazjenti
- Żieda fl-ormon li jstimula t-tirojde (TSH - *thyroid stimulating hormone*) fit-tfal u l-adolesxenti
- Disturbi severi fl-għajnejn
- Disturbi fis-sniien u perijodontali

Popolazzjoni pedjatrika

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

Emolisi

Tnaqqis fil-livell 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 (adulti biss) jew interferon alfa-2b (adulti u tfal jew adolesxenti) fi provi kliniċi. Għalkemm ribavirin m'għandux effetti kardjovaskulari diretti, l-anemija assoċjata ma' Ribavirin tista' tirriżulta f'peġġorament tal-funzjoni kardjovaskulari, jew tħarrix tas-sintomi ta' mard koronarju, jew it-tnejn. Għalhekk, ribavirin għandu jingħata b'attenzjoni lil pazjenti li għandhom mard kardijaku (ara sezzjoni 4.3). L-istat kardijaku għandu jkun eżaminat qabel tinbeda t-terapija u osservat klinikament waqt it-terapija; jekk iseħħ xi deterjorament, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.2).

Kardjovaskulari

Pazjenti adulti li kellhom storja ta' insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, infart mijokardijaku, u/jew disturbi aritmici attwali jew fil-passat, għandhom ikunu osservati mill-qrib. Hu rakkomandat li daww il-pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi li kienu jeżistu minn qabel jittieħdulhom elettrokardjogrammi qabel u waqt il-kors tal-kura. Aritmiji kardijaċi (prinċipalment supraventrikulari) generalment jirrispondu għal terapija konvenzjonali imma għandu mnejn ikun hemm b'żonn 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-htieġa ta' kontraċezzjoni effettiva u kontinwa, il-possibbiltà li l-metodi ta' kontraċezzjoni jistgħu jfallu u l-konsegwenzi possibbli ta' tqala jekk din issehh 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, anġiodema, jidjiequ l-bronki, anafilassi), ribavirin għandu jitwaqqaf minnufih u tinbada terapija medika xierqa. F'każijiet ta' raxx tal-ġilda 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 minn tnaqqis fit-tnehhija (clearance) apparenti f'dawn il-pazjenti. Għalhekk, huwa rakkomandat li l-funzjoni tal-kliewi tiġi stmata fil-pazjenti kollha qabel jinbada 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/min/1.73 m². 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 mmonitornati mill-qrib matul it-trattament u għandha tittiehed azzjoni korrettiva kif mehtieġ (ara sezzjoni 4.2).

Possibbiltà li taggrava l-immunosoppressjoni

Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-midollun

kienu rrapportati li jsehhu fi żmien 3 sa 7 ġimgħat wara l-ġhoti 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 sehhet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kull waħda mill-kura waħda (ara sezzjoni 4.5).

Infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin

Tossicità mitokondrijali u aċidosi lattika: Kawtela għandha tittiehed f'individwi li rriżultaw pożittivi għal HIV u li huma ko-infettati b'HCV li qed jirċievu trattament bl-impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTI) (l-aktar ddI u d4T) u t-trattament assoċjat b'interferon alfa/ribavirin. Fil-popolazzjoni pożittiva għal HIV li qed jirċievu programm ta' trattament ta' NRTI, it-tobba għandhom josservaw b'attenzjoni l-markers ta' tossicità mitokondrijali u aċidosi lattika meta jingħata ribavirin. Għal aktar dettalji ara sezzjoni 4.6.

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 mewt. 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 għolija 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 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'risju oġġla li jiżviluppaw anemija; għalhekk l-użu ta' ribavirin 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' daww 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 shih 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 fit-4 ġimgħa tat-terapija, u kultant żmien wara dan, kif ikun xieraq. L-HCV-RNA għandu jitkejjel kull tliet żmien waqt il-kura (ara sezzjoni 4.2)

L-aċidu uriku għandu mnejn jiżdied b'ribavirin minhabba l-emolizi; 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 minn sodium'.

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Ir-riżultati minn studji *in vitro* li fihom intużaw preparazzjonijiet ta' mikrożomi tal-fwied kemm tal-bniedem kif ukoll tal-firien ma indikaw l-ebda metabolizmu ta' ribavirin medjat mill-enżima ta' cytochrome P450. Ribavirin ma jimpedixx 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 jseħhu 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'kazijiet 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; AUC₀₋₁₂ 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 ikkunsiderata klinikament rilevanti.

Analogi ta' nukleoside

L-użu ta' analogi ta' nukleoside, waħidhom jew flimkien ma' nukleosides oħra, irriżulta f'aċidożi lattika. Farmakoloġikament, ribavirin iżid il-metaboliti fosforilati ta' nukleosidi purini *in vitro*. Din l-attività tista' twassal għal riskju akbar ta' aċidożi 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 aċidożi 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-mekkanizmu eżatt għad irid jiġi sclarat. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minhabba r-riskju oghla 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 xahar ejn (hames half-lives għal ribavirin) wara l-waqfien tat-terapija b'ribavirin minhabba l-half-life twil (ara sezzjoni 5.2).

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

Riżultati konfligġenti huma rrapportati fil-letteratura medika dwar l-ġhoti 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 mediċini jingħataw fl-istess hin.

4.6 Fertilità, t-tqala u t-treddigh

Nisa li jista' jkollhom it-tfal/kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Pazjenti nisa

Ribavirin m'għandux jintuża minn nisa waqt it-tqala (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.3). Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'pazjenti nisa (ara sezzjoni 5.3). It-terapija b'Ribavirin m'għandhiex tinbeda qabel ma jinkiseb riżultat negattiv ta' test tat-tqala 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 spicċa 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 it-trattament, il-pazjenta għandha tkun infurmata bir-riskju sinifikanti għal teratoġenicità ta' ribavirin għall-fetu (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti rġiel u n-nisa msiehba tagħhom

Għandha tingħata attenzjoni kbira biex it-tqala tkun evitata f'imsiehba 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 teratoġenici

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 tiegħu hija tqila għandu jingħata struzzjonijiet sabiex juża kondom sabiex inaqqas kemm jista' jkun ir-riskju li jgħaddi ribavirin lis-sieħba.

Tqala

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

Treddiġh:

Mhux magħruf jekk ribavirin jitmexx fil-ħalib tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fit-trabi li jkun qad jerdgħu, it-treddiġ għandu jitwaqqaf qabel tinbeda l-kura.

Fertilità

Tagħrif prekliniku:

- Fertilità: Fi studji fuq annimali, ribavirin iproduċa effetti reversibbli fuq l-epimatogenezi (ara sezzjoni 5.3).
- Teratoġenicità: Intwera potenzjal teratoġeniku u/jew embrijoċidali sinifikanti għal ribavirin fl-ispeċi ta' annimali kollha li fuqhom saru studji adegwati, li seħh f'doni b'xxi sa wiehed minn għoxrin tad-doża umana rakkomandata (ara sezzjoni 5.3).
- Ġenotossicità: Ribavirin tikkaguna l-ġenotossicità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ribavirin m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu fuq il-hila biex issuq u thaddem magni; madankollu, prodotti mediċinali oħra użati b'mod kombinat għandu mnejn ikollhom effetti. Għalhekk, pazjenti li jiżviluppaw għaja kbira, hadda jew konfużjoni waqt it-trattament għandhom ikunu avżati biex jevitaw li jsuqu jew li jgħaddmu l-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-punt ta' sigurtà l-aktar promettenti ta' ribavirin huwa anemija emolitika li sseħh fl-ewwel ġimgħat tat-terapija. L-anemija emolitika assoċjata ma' terapija b'ribavirin tista' twassal għal deterjorament fil-funzjoni kardijaka u/jew mard kardijaku li jkun hemm diġà jmur għall-aġar. F'xi pazjenti kienu osservati wkoll żieda fl-acidu uriku u fil-valuri ta' bilirubin indirett assoċjati mal-emolisi.

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

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

Adulti:

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

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

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

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

Ir-reazzjonijiet avversi elenkati f'**Tabella 5** huma bażati fuq l-esperjenza ta' provi kliniċi f'pazjenti li kienu inkonsapevoli ttrattati għal sena shiħa u wara t-tqegħid fis-suq. Għadd ta reazzjonijiet avversi, ġeneralment attribwiti għal terapija b'interferon imma li ġew 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 ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); rari ħafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mniżżla skond is-serjeta tagħhom, bl-aktar serj jtniżżlu l-ewwel.

Tabella 5 Reazzjonijiet avversi rapportati b'ribavirin ma' interferon alfa-2b pergilat jew interferon alfa-2b waqt provi kliniċi jew wara t-tqegħid fis-suq	
Klassifika tas-Sistema tal-Organ	Reazzjonijiet Avversi
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Infezzjoni virali, faringite
Komuni:	Infezzjoni batterika (li tinkludi sepsis), infezzjoni tal-fungu, influwenza, infezzjoni fl-apparat respiratorju, bronkite, herpes simplex, sinusiti, otitis media, rinite, infezzjoni fil-passaġġ awrinarju
Mhux komuni	Infezzjoni fin-nnha tas-sist tal-passaġġ respiratorju
Rari:	Pnewmonja*
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu cisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmi mhux speċifikati
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, newtropsenja
Komuni:	Anemija emolitika, lewkopenija, tromboċitopenija, limfadenopatija, limfopenija
Rari ħafna:	Anemija aplastika*
Mhux magħruf:	Aplasja pura taċ-ċellula ħamra, purpura tromboċitopenika idjopatika, purpura tromboċitopenika trombotika
Disurbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni	Sensittività eċċessiva għal medicina
Rari ħafna:	Sarkojdiosi*, 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, angjodema, tidjieq tal-bronki, anafilassi
Disturbi fis-sistema endokrina	
Komuni:	Ipotajrojdiżmu, Ipertajrojdiżmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	
Komuni ħafna:	Anoreksja
Komuni:	Iperglicemija, iperurikemija, ipokalċemija, diżidrazzjoni, žieda fl-aptit.
Mhux komuni	Dijabete mellitus, ipertrigliceridemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Dipressjoni, ansjeta, burdati emozzjonali, insomnja
Komuni:	Ħsibijiet suwiċidali, psikosi, mġieba aggressiva, konfużjoni, aġitazzjoni, rabja, tibdil fil-burdata, mġieba mhux normali, nervożità, tnaqqis fil-ħajra sesswali, apatija, disturbi fl-irqad, ħolm mhux normali, biki mhux normali,
Mhux komuni:	Tenattivi ta' suwiċidju, attacchi ta' paniku, alluċinazzjoni

Rari:	Disturbi bipolari
Rari ħafna:	Suwiċidju*
Mhux magħruf:	Ħsibijiet ta' suwiċidju*, manija*, tibdil fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni ħafna:	Ugħigh ta' ras, sturdament, ħalq xott, tiddgħajjef il-konċentrazzjoni
Komuni:	Amnesija, indeboliment fil-memorja, sinkope, emigranja, atassja, tregħid, parestesija, disfonja, telf fit-togħma, ipoestesija, iperestesija, ipertonja, ngħas, emigranja, disturbi fl-attenzjoni, rogħda, ipertonja, disgewsja
Mhux komuni	Newtopenja, newropatija periferika
Rari:	Attakki ta' puplesja (konvulsjoni)*, newropatija periferali*
Rari ħafna:	Emorragija ċerebrovaskulari*, iskemija ċerebrovaskulari*, enċefalopatija*, polinewropatija*
Mhux magħruf:	Puplesija fil-wieċ, newropatiji (li jinkludu moħonewropatiji)
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Disturbi fil-vista, vista mċajpra, konguntivite, irritazzjoni fl-għajnejn, ugħigh fl-għajnejn, vista abnormali, disturb tal-glandola lakrimali, għajnejn xotti
Rari:	Emorragiji retinali*, retinopati (li jinkludu edema makulari)*, okklużjoni tal-arterja retinali*, okklużjonital-vina retinali*, newrite optika*, papilloedema*, tnaqis fl-akuwita viżwali jew fil-komp viżwali*, tnixxija retinali*
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	
Komuni:	Vertiġini, impediment/telf tas-smiegh, tinnite, ugħigh fil-widnejn
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Palpazzjoni, takikardja
Mhux komuni	Infart mijokardjali
Rari:	Kardjomijopatija*, arritmija*
Rari ħafna:	Iskemija kardijaka*
Mhux magħruf	Effużjoni perikardjali*, perkardite*
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Pressjoni baxxa, pressjoni għolja, sinkope, fwawar
Rari	Vaskulite
Rari ħafna:	Iskemija periferali*
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	
Komuni ħafna:	Dispnea, sogħla
Komuni:	Epistassi, disturbi respiratorji, kongestjoni tal-apparat respiratorju, kongestjoni tas-sinus, kongestjoni nażali, aktar tnixxija fil-passaġ tal-arja ta' fuq, ugħigh faringolarinġeali, sogħla mhix produttiva
Rari ħafna:	Infiltrati pulmonari*, pnemonite*, pnemonite interstizzjali*
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna:	Dijarea, remettar, tqalligh, ugħigh addominali
Komuni:	Stomatite ulċerattiva, stomatite, postumetti, kolite, ugħigh fil-kwadrant lemini ta' fuq, dispepsja, rifluss gastroesofageali*, glossite, ċeilite, distensjoni addominali, ħanek bid-demm, ġingivite, ippurgar mahlul, disturbi tas-sniien, stitikezza, gass
Mhux komuni	Pankreatite*, ugħigh fil-ħalq
Rari	Kolite iskemika*
Rari ħafna	Kolite ulċerattiva *

Mhux magħruf:	Disturbi periodontali, disturbi dentali, pigmentazzjoni fl-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
Komuni:	Epatomegalija, suffeġra, iperbilirubinemija*
Rari ħafna:	Epatotossicità (li jinkludi mewt)*
Disturbi fil-ġilda u fit-tessut ta' taht il-ġilda	
Komuni ħafna	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, žieda fl-għaraq, tessut tax-xagħar mhux normali, disturbi fid-dwiefer*
Rari	Sarkoidosi kutaneju
Rari ħafna:	Sindromu ta' Stevens Johnson*, nekrolisi epidermali, tossika*, eritema multiforme*
Disturbi muskuloskelettriċi u tat-tessut konnettiv	
Komuni ħafna:	Artralġja, uġiġh fil-muskoli, uġiġh muskuloskelettriku
Komuni:	Artrite, uġiġh tad-dahar, spażmi muskulari, 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, menorrageja, disturbi menstrwali, dismenorrea, uġiġh fis-sider, disturb ovarjan, disturb vaginali. Ragiel: impotenza, prostatite, ma jkunx hemm twebbis Nuqqas ta' funzjoni sesswali (mhux speċifikata)*
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja, tregħid, deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, irritabilità
Komuni:	Uġiġh fis-sider, dwejjaq fis-sider, edema periferali, thossok mitluq, thossok mhux normali, għatx
Mhux komuni	Edema tal-wieċ
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fil-piż
Komuni:	Qalb tgedwed

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

Deskrizzjoni ta' xi wħud mir-reazzjonijiet avversi

Tnaqqis fil-konċentrazzjoni ta' emoglobulina b' > 4 g/dL kien osservat fi 30 % tal-pazjenti trattati b' ribavirin u peginterferon alfa-2b u 37 % tal-pazjenti trattati b' ribavirin + interferon alfa-2b. Il-livelli ta' emoglobina niżżu 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' emolizi 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 trattati 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 hin b'HCV/HIV

Għal pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV li qed jirċievu ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b, reazzjonijiet avversi oħra (li ma kienux irrappurtati f'pazjenti b'infezzjoni waħda) li kienu rrappurtati fl-istudji bi frekwenza > 5 % kienu: kandidijażi orali (14 %), lipodistrofija akkwiziżta (13 %), tnaqqis fil-linfoċiti CD4 (8 %), tnaqqis fl-aptit (8 %), żieda fil-gamma-glutamyltransferase i (9 %), uġiġn fid-dahar (5 %), żieda tal-amylase fid-demm (6 %), żieda fl-aċidu lattiku fid-demm (5 %), epatite ċitolitika (6 %), żieda fil-lipase (6 %) u uġiġn fir-riġel/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-infezzjoni fl-istess hin b'HCV (ara sezzjoni 4.4).

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

Għalkemm toossiċitajiet ematoloġiċi ta' newtrogenja, tromboċitopenija u anemija seħħew b'mod aktar ta' spiss f'pazjenti li kellhom infezzjoni b'HCV/HIV fl-istess hin, il-maġġoranza setghu jiġu ġestiti b'tibdil fid-doża u rari kien meħtieġ li jitwaqqaf it-trattament qabel iż-żmien (ara sezzjoni 4.4). Anormalitajiet 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 fi 12 % (23/194) tal-pazjenti trattati b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b.

Tnaqqis fil-limfoċiti CD4

Trattament b'ribavirin f'kombinazzjoni ma' peginterferon alfa-2b kien assoċjat ma' tnaqqis fl-għadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-4 ġimgħat 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 follow-up. Hemm tagħrif limitat (N = 25) dwar is-sigurtà f'pazjenti li jkollhom infezzjoni fl-istess hin b'għadd ta' ċelluli CD4+ < 200/μL (ara sezzjoni 4.4).

Jekk joġġgħbok irreferenzi l-SmPC korrispondenti tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkollhom jittieħdu fl-istess hin ma' terapija HCV għal għarfien u ġestjoni tat-tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-possibbiltà ta' toossiċitajiet li jikkoinċidu ma' dawk ta' ribavirin meta jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali oħri.

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, newtrogenja 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 minħabba l-impediment tal-iżvilupp. Waqt it-terapija ta' kombinazzjoni li damet għal 48 ġimgħa 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 peċentil u 8 peċentili, rispettivament) u l-veloċità tal-iżvilupp kien impedit (< 3 peċentili f'70 % tal-pazjenti).

Fi tmiem l-24 ġimgħa ta' follow-up ta' wara l-kura, it-tnaqqis mil-linja ta' riferiment tal-perċentili ta' piż u tul kienu għadhom 3 perċentili u 7 perċentili, rispettivament, u 20% tat-tfal baqa' jkollhom żvilupp impedit (veloċità tal-iżvilupp < 3 perċentil). Erbgħa u disghin minn 107 itfal kienu rreġistrati fil-prova ta' segwitu fit-tul ta' 5 snin. L-effetti fuq it-*tkabbir* kienu inqas f'dawk it-tfal ikkurati għal 24 ġimgħa milli f'dawk ikkurati għal 48 ġimgħa. 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 7.5 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 fl-punteggi Z tat-tul, piż u BMI osservat waqt il-fażi ta' kura mqabbel ma' popolazzjoni normattiva ma kienet 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%), uġiġħ ta' ras (62%), newtopenija (33 %), gheja (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 rrapportati fl-istudju kienu minn hief għal moderati fis-severità. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrapportati f'7 % (8/107) tal-individwi kollha u kienu jinkludu uġiġħ fis-sit fejn ingħatat l-injezzjoni (1 %), uġiġħ fl-estremità (1 %), uġiġħ ta' ras (1 %), newtopenija (1 %), u deni (4 %). Reazzjonijiet avversi imponenti li hargu f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti kienu nervożità (8 %), aggressjoni (3 %), rabja (2 %), dipressjoni/burdata depressa (4 %) u ipotajrojdiżmu (3 %) u 5 individwi hadu kura b'levothyroxine għal ipotajrojdiżmu u TSH elevat.

Flimkien ma' interferon alfa-2b

Fi provi kliniċi fuq 118-il tifel u tifla u adoloxxenti bejn l-etajiet ta' 3 snin sa 16-il sena, ikkurati b'terapija kkombinata ta' interferon alfa-2b u riavirin, 3 % waqqfu t-terapija minhabba reazzjonijiet avversi. B'mod ġenerali, il-profil ta' effetti avversi fil-popolazzjoni pedjatrika limitata ta' tfal u adoloxxenti li kienet studjata kien simili għal dak osservat fl-adulti, għalkemm l-impediment ta' żvilupp huwa ta' tħassib speċifiku għall-popolazzjoni pedjatrika, peress li tnaqqis perċentili fit-tul (tnaqqis perċentwali medju tar-rata tat-*tkabbir* ta' 9 perċentili u 11 perċentil fil-piż (tnaqqis perċentili medju ta' 13-il perċentil) kienu osservati waqt it-trattament u żmien il-5 snin ta' follow-up ta' 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 tal-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, hsbijiet jew tentattivi ta' suwiċidju kienu rrapportati b'mod aktar ta' spiss meta mqabbla mal-popolazzjoni adulta (2.4 % vs 1 %) waqt it-trattament u fis-6 xhur wara t-trattament. Bħal fil-każ ta' pazjenti adulti, tfal u adoloxxenti kellhom ukoll reazzjonijiet psikjatriċi avversi ohra (eż., dipressjoni, burdati emozzjonali, u nġhas) (ara sezzjoni 4.4). Barra minn hekk, disturbji mnejn ingħatat l-injezzjoni, deni, anoreksja, remettar, u burdati 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 rrapportati elenkati f'**Tabella 6** huma bażati fuq l-esperjenza minn żewġ provi kliniċi, multiċentrali, fi tfal u adoloxxenti li għalihom intużaw ribavirin ma' interferon alfa-2b jew peginterferon

alfa-2b. Fi hdan il-kategorija tas-sistema tal-organi, reazzjonijiet avversi huma elenkati taht 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 hdan kull raggruppament ta' frekwenzi, effetti mhux mixtieqa huma preżentati b'mod li l-aktar serji jidhru l-ewwel.

Tabella 6 Effetti avversi komuni rapportati b'mod komuni, komuni u mhux komuni waqt il-provi kliniċi fi tfal u adoloxxenti b'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 awrinariju, vaginite, gastroenterite
Mhux komuni	Pnewmonja, askarjasi, enterbijasi, herpes zoster, cellulite
Neoplażmi beninni, malinni u mhux speċifikati (li jinkludu ċisti u polipi)	
Komuni:	Neoplażmu mhux speċifikat
Disturbi tad-demem u tas-sistema linfatika	
Komuni ħafna:	Anemija, newtropenija
Komuni:	Thromboċitopenija, linfadenopatija
Disturbi fis-sistema endokrina	
Komuni ħafna:	Ipotajrojdiżmu
Komuni:	Ipertajrojdiżmu, tirilizmu
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjon	
Komuni ħafna:	Anoreksja, zieda fl-aptit, tnaqqis fl-aptit
Komuni:	Ipertrigliceridemja, iperurikemija
Disturbi psikjatriċi	
Komuni ħafna:	Depressjoni, nuqqas ta' rqad, burdati emozzjonali
Komuni:	Isibijiet suwiċidali, aggressjoni, konfużjoni, jaffettwa l-lijabilità, disturbi ta' mgieba, agitazzjoni, ħmar il-lejl, ansjetà, 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:	Uġiġħ ta' ras, sturdament
Komuni:	Iperkinesja, disfonja, tregħid, paresteżija, iperestesija, ipoestesija, tiddgħajef il-koncentrazzjoni, nġhas, disturbi fl-attenzjoni, kwalità ħażina ta' rqad.
Mhux komuni	Newralġja, letargija, iperattività psikomotorili
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Konġuntivite, uġiġħ fl-għajnejn, vista mhux normali, disturbi fil-glandola lakrimali
Mhux komuni	Emorragija konġuntivali, ħakk fl-għajnejn, keratite, vista mċajpra, fotofobija
Disturbi tal-widnejn u tas-sistema labirintika	
Komuni	Vertiġini
Disturbi fil-qalb	
Komuni	Takikardja, palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	
Komuni:	Sfuriya, fwawar
Mhux komuni	Pressjoni baxxa

Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Dispnea, takipnea, epistassi, sogħla, kongestjoni nasali, irritazzjoni nasali, rinorrea, għatis, uġigh faringolarinġeali
Mhux komuni	Tharhir, dwejjaq nażali
Disturbi gastrointestinali	
Komuni ħafna:	Uġigh addominali, uġigh fin-naħa ta' fuq taż-żaqq, remettar, dijarea, dardir
Komuni:	Ulċeri fil-ħalq, stomatite ulcerativa, stomatite, stomatite aftusa, dispepsja, ċejlosi, glossite, rifluss gastroesofageali, disturbi fir-rektum, disturbi gastrointestinali, stitikezza, ippurhar merħi, uġigh fis-snien, disturbi fis-snien, dwejjaq fl-istonku, uġigh fil-ħalq
Mhux komuni	Ġiġivite
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 makulopapulari, ekżema, 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 muskoluskelettriċi u tat-tessut konnettiv	
Komuni ħafna:	Artralġja, uġigh fil-muskoli, uġigh muskoluskelettriku
Komuni	Uġigh fl-estremidajiet, uġigh fid-dahar, kontrattazzjoni tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema awrinarja	
Komuni:	Enurezi, disturbi biex tghaddi l-awrina, inkontinenza fl-awrina, proteinurja
Disturbi fis-sistema riproduttiva u tas-senja	
Komuni:	Nisa: amenorrea, menorraġja, disturbi menstruwali, disturbi vaġinali Irġiel: uġigh testikulari
Mhux komuni	Nisa: <u>dismenorrea</u>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	
Komuni ħafna:	Għeja, tertir, deni, sintomi bħal tal-influwenza, astenja, thossok ma tiflaħx, irritabilità
Komuni:	Uġigh fis-sider, edema, uġigh, thossok ksaħt
Mhux komuni	Dwejjaq fl-istonku, uġigh fil-wiċċ
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
Korriment, 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 fit 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 rappurtata kienet doża totali ta' 10 g ta' ribavirin (50 pillola miksija b'rita x 200 mg) u 39 MIU ta' interferon alfa-2b (13 injezzjonijiet taħt 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 nnutat 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 analogu 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 jeżerċita 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-istharrġ 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 xhur ta' terapija u sitt xhur ta' follow-up.

Effikaċja klinika u sigurtà

Ribavirin flimkien ma' Sustanzji Antivirali li taħdem b'mod Dirett (DAA - *Direct Antiviral Agent*):

Jekk joġġbok irreferi għall-SmPC tad-DAA korrispondenti għal deskrizzjoni shiħa tad-*data* klinika dwar kombinazzjoni ta' dan it-tip. Fl-SmPC kurrenti hemm iddejjaljat biss id-deskrizzjoni dwar l-użu ta' ribavirin mill-iżvilupp oriġinali 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' jew interferon alfa-2b kien evalwat f'għadd ta' studji kliniċi. Pazjenti eliġibbli għal dawn l-istudji kellhom epatite kronika Ċ ikkonfermata mill-assaġġ pożittiv permezz tal-polymerase chain reaction (PCR) (> 30 IU/mL) għal HCV-RNA, bijopsija tal-fwied konsistenti ma dijanjosi 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-tmien il-follow-up żdied b'mod sinifikanti fiż-żieda ta' ribavirin ma' interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0.001$).

Fil-provi kliniċi C95-132 u I95-143, it-terapija bil-kombinazzjoni ribavirin + interferon alfa-2b intweriet li kienet aktar effettiva mill-monoterapija b'interferon alfa-2b (irdoppjar fir-rispons sostnut). It-terapija kombinata naqqset ukoll ir-rata tan-numru ta' pazjenti li rkadew. 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, 1,530 pazjent inkonsapevoli kien ittrattat għal sena wahda b'wieħed minn dawn il-programmi ta' kombinazzjoni li ġejjin:

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

F'din il-prova, il-kombinazzjoni ta' ribavirin ma' peginterferon alfa-2b (1.5 mikrogrammi/kg/ġimgħa) 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 bazi tal-viral load huma fatturi ta' tbassir li huma magħrufa li jaffettwaw ir-rati ta' rispons. Madankollu, ir-rati ta' rispons f'din il-prova kienu murija li kienu dipendenti wkoll fuq id-doża ta' ribavirin mogħtija flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b. F'dawk il-pazjenti li rċewew > 10.6 mg/kg ribavirin (doża ta' 800 mg f'pazjent tipiku ta' 75 kg), hu x'f'pazjenti f'ġenotip jew il-viral load, ir-rati ta' rispons kienu oġhla b'mod sinifikanti f'dawk il-pazjenti li rċewew ≤ 10.6 mg/kg ribavirin (Tabella 7), filwaqt li r-rati ta' rispons f'pazjenti li rċewew > 13.2 mg/kg ribavirin kienu fil-fatt oġhla.

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)

Fi prova separata, 224 pazjent b'ġenotip 2 jew 3 ingħataw peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogramma/kg minn taħt il-ġilda, darba fil-ġimgħa, flimkien ma' ribavirin bejn 800 mg u 1,400 mg p.o. għal 6 xhur (bażat fuq il-piż tal-ġisem, kien hemm tlett pazjenti biss li kienu jiżnu > 105 kg, irċewew 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-ġimgħa		
	Rispons fl-Aħħar tal-kura	Rispons Viroloġiku Sostnut	Rata ta' kemm

			irkadew
Individwi kollha	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600,000	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
IU/mL			
> 600,000	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
IU/mL			
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600,000	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
IU/mL			
> 600,000	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)
IU/mL			

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

Is-sitt xhur ta' kura ta' din il-prova kienu ttollerati aħjar minn fil-prova originali bit-tlieta, 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) irċewew peginterferon alfa-2b, 1.5 mikrogrammi taht il-ġilda, darba kuljum, flimkien ma' ribavirin aġġustat skont il-piż. Ir-rata globali tar-rispons sostnut wara kura ta' 24 ġimgha kienet 56 %. Wiehed u erbghin fil-mija tal-individwi (97/235) kellhom livelli ta' HCV-RNA li ma setghux jitkejjlu mar-4 ġimgha u mal-24 ġimgha tat-terapija. F'dan is-sottogrupp, kien hemm rata ta' 92 % (89/97) li kellhom rispons viroloġiku sostnut. Ir-rata għolja li nkisbet f'dan is-sottogrupp ta' pazjenti giet identifikata f'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 ġimgha tista' tkun marbuta ma' rata ta' rispons sostnut oghla (11/11) u ma' riskju aktar baxx li jirkadu (0/11 imqabbel ma' 7/96 fl-24 ġimgha ta' wara l-kura).

Prova klinika kbira randomized qabblet is-sigurtà u l-effikaċja tal-kura għal 48 ġimgha ma' żewġ korsijiet ta' peginterferon alfa-2b/ribavirin [peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg u 1 µg/kg minn taht il-ġilda darba fil-ġimgha kemm flimkien ma' ribavirin 800 sa 1,400 mg f'pilloli kuljum (maqsima f'żewġ doži)] u peginterferon alfa-2a 180 µg minn taht il-ġilda darba fil-ġimgha ma' ribavirin 1,000 sa 1,200 mg f'pilloli kuljum (maqsima f'żewġ doži) f'3,676 adult li qatt ma hadu 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 ġimgha wara l-kura (ara Tabella 9).

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

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

* Essej ta' PCR għall-HCV-RNA, bil-limitu l-baxx li jista' 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' żmien (ġimgha ta' kura 4 u ġimgha ta' kura 12) intwerew li jistgħu jintużaw biex jitbassar ir-rispons sostnut (Tabella 10)

Tabella 10 Valur Imbassar għar-Rispons Viroloġiku Sostnut Waqt Il-Kura waqt Terapija Kombinata bi peginterferon alfa-2b 1.5 µg/kg/ <i>ribavirin</i> 800-1,400 mg						
	Negattiv			Pozittiv		
	L-ebda rispons fil-Ġimgha ta' Kura	L-Ebda Rispons Sostnut	Valur Imbassar Negattiv	Rispons fil-Ġimgha ta' Kura	Rispons Sostnut	Valur Imbassar Pozittiv
Ġenotip 1*						
Ma' Ġimgha 4*** (n= 950)						
HCV-RNA negattiv	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negattiv jew 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 infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

Saru żewġ provi f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HIV u HCV. Ir-rispons għal trattament f'dawn iż-żewġ provi jidher f'**Tabella 11**. Studju 1 (RIBAVIC; P01017) kien studju multicentru 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 nġataw 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 kienx trattati qabel u li kellhom l-HIV fl-istess hin. Il-pazjenti nġataw b'mod każwali biex jirċievu Ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) flimkien ma' peginterferon alfa-2b (100 jew 150 µg/ġimgha skont il-piż) jew ribavirin (800-1,200 mg/jum skont il-piż) flimkien ma' interferon alfa-2b (3 MIU TIW). It-tul tat-terapija kien 48 ġimgha b'perijodu ta' follow up ta' 6 xhur 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 nġataw flimkien ma' peginterferon alfa-2b f'pazjenti infettati fl-istess hin b'HCV/HIV

	Studju 1 ¹			Studju 2 ²		
	Ribavirin (800 mg/jum) + peginterferon alfa-2b (1.5 µg /kg/ ġimgha)	Ribavirin (800 mg/jum) + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	Valur p ^a	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) d + peginterferon alfa-2b (100 or 150 ^c µg/ġimgha)	Ribavirin (800-1,200 mg/jum) d + interferon alfa-2b (3 MIU TIW)	Valur p ^b
Kollha	27 % (56/205)	29 % (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 % (37/80)	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 t-test Cochran-Mantel Haenszel Chi kwadru.

b: valur p ibbażat fuq t-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 ġgħa' 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 alpha/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	31.5 (272/863)	50.4 (137/272) 42.6, 58.2	21.7 (497/2,293) 19.5, 23.9
Rispons Qabel					
Jirkadu	67.7 (203/300)	59.6 (121/203) 50.7, 68.5	58.1 (200/344)	52.5 (105/200) 43.4, 61.6	37.7 (243/645) 32.8, 42.6
Ġenotip 1/4	59.7 (129/216)	51.2 (66/129) 39.8, 62.5	48.6 (122/251)	44.3 (54/122) 32.7, 55.8	28.6 (134/468) 23.3, 34.0
Ġenotip 2/3	88.9 (72/81)	73.6 (53/72) 60.2, 87.0	83.7 (77/92)	64.9 (50/77) 50.9, 78.9	61.3 (106/173) 51.7, 70.8
NR	78.6 (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					
	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
Puntegġ 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 bħala HCV-RNA fis-serum/plażma pożittiv fi tmien it-12-il ġimgħa ta' kura ta' interferon alfa-2b u ribavirin. HCV-RNA fil-plażma jitkejjel b'assaġġ ta' reazzjoni tal-katina tal-polymerase kwantitattiv ibbażat fuq riċerka minn laboratorju ċentrali.

*Popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi kkurata tinkludi 7 pazjenti li għalihom mill-anqas 12-il 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 mkejjla 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 kienet ingħatat qabel b'interferon mhux pegilat jew interferon pegilat u negattivi ma' ġimgħa 12, it-tat 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 mkejjel ma' ġimgħa 12, b'kollox 188 pazjent komplew u terapija. F'dawk il-pazjenti, l-SVR kien 12 %.

Dawk li ma kellhomx rispons għat-terapija ingħatat qabel b'interferon alfa pegilat/ribavirin kellhom anqas ċans li jiksbu rispons f'ġimgħa 12 għal-kura mill-ġdid minn dawk li ma kellhomx rispons għal interferon alfa mhux pegilat/ribavirin (12.9 % 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), 343 pazjent b'epatite kronika li kienu diġà rkadew b'trattament ta' interferon li ngħata qabel, kienu trattati għal sitt xhur ta' follow-up. Terapija ta' kombinazzjoni b'ribavirin u interferon alfa-2b iriżultat f'rispons viroloġiku sostnut li kien għaxar darbiet oġhla minn dak b'interferon alfa-2b waħdu (49 % vs 5 %, $p < 0.0001$). Dan il-benefiċċju baqa' jinżamm irrISPettivament minn fatturi standard li jibassru r-rispons għal interferon alfa-2b bħal livell tal-virus, ġenotip ta' HCV u l-istadji histoloġiċi.

Tagħrif dwar l-effikaċja fit-tul - Adulti

Żewġ studji kbar ta' follow-up fuq perijodu fit-tul li għalihom ġew arwolati 1,071 pazjent u 567 pazjent wara trattament fi studji minn qabel b'interferon alfa-2b mhux pegilat (bi jew mingħajr ribavirin) u interferon alfa-2b pegilat (bi jew mingħajr ribavirin), rispettivament. L-għan tal-istudji kien sabiex jiġi evalwat kemm idum ir-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u sabiex jiġi stmat l-impatt ta' negatività 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 tneħħija 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 adolexxenti 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-ġimgħa għal 24 jew 48 ġimgħa, skont il-ġenotip tal-HCV u l-viral load fil-linja bażi. Il-pazjenti kollha kellhom jiġu segwiti għal 24 ġimgħa 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 pegilat għandu jitqies b'attenzjoni f'din il-popolazzjoni (ara sezzjonijiet 4.1, 4.4 u 4.8). Ir-riżultati tal-istudju jidhru fil-qosor f'**Tabella 13**.

Tabella 13 Rati ta' rispons viroloġiku sostnut (na,b (%)) fi tfal u adolexxenti li ma kinux ikkurati qabel skont il-ġenotip u tul tal-kura – L-individwi kollha n = 107		
	24 ġimgħa	48 ġimgħa
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 ġimgħa 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 ġie assenjat.

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

Ribavirin flimkien ma' interferon alfa-2b

Tfal u adolexxenti minn 3 sa 16-il sena b'epatite Ċ kronika kumpensata u HCV-RNA li setgħu jitkejjel (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-ġimgħa 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 adolexxenti 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 jidhru f'**Tabella 14**.

Tabella 14.	Rispons viroloġiku sostnut fi tfal u adolexxenti li ma kienux kurati qabel
--------------------	--

	Ribavirin 15 mg/kg/jum + interferon alfa-2b 3 MIU/m² 3 darbiet fil-gimgha
Rispons Globali (n=118)	54 (46 %)*
Ġenotip 1 (n=92)	33 (36 %)*
Ġenotip 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Għadd (%) ta' pazjenti

1. Mfisser bħala HCV-RNA taħt il-limitu li jista' jitkejjel b'assagg 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 minn hom rispons sostnut. L-għan tal-istudju kien li kull sena ssir valutazzjoni dwar kemm idum il-rispons viroloġiku sostnut (SVR - *sustained virologic response*) u jiġi stmat l-impatt ta' negattività virali kontinwa fuq ir-riżultati kliniċi għall-pazjenti li kellhom rispons sostnut 24 ġimgha wara kura ta' 24 jew 48 ġimgha ta' peginterferon alfa-2b u ribavirin. Fl-aħħar tal-5 snin, 85% (80/94) tal-individwi kollha rreġistrati u 86% (54/63) ta' daww li kellhom rispons sostnut temmew l-istudju. L-ebda individwu pedjatriku b'SVR ma rkada matul il-5 snin ta' segwitu.

Ribavirin f'kombinazzjoni ma' interferon alfa-2b

Studju ta' follow-up, ta' osservazzjonijiet, mifruq fuq perijodu ta' hames snin, 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 tigi evalwata d-durabilità tar-rispons viroloġiku sostnut (SVR) u sabiex tigi assejjata l-impatt negattiv virali li ssokta fuq pazjenti li rrispondew b'mod sostnut għal 24 ġimgha wara l-kura ta' 48 ġimgha bit-trattament ta' interferon alfa-2b u ribavirin. L-individwi kollha fl-ele wiehed baqgħu jirrispondu b'mod sostnut waqt il-perijodu mifruq fuq żmien twil ta' follow-up wara li ntemmet il-kura b'interferon u alfa-2b flimkien ma' ribavirin. L-istima 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-ġimgha 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 tnehhija fuq perijodu ta' żmin twil tal-virus li jipprovdri riżoluzzjoni tal-infezzjoni epatika u 'kura' klinika minn HCV kroniku. Madanakollu dan ma jipprekuldix li jseħħu każijiet epatici fi pazjenti b'ċirrozi (li jinkludi epaokarċinoma)

5.2. Tagħrif farmakokinetiku

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

Assorbiment

Ribavirin huwa assorbit malajr wara li jingħata mill-halq b'doża waħda (il-medja T_{max} = 1.5 sigħat), segwit minn distribuzzjoni mgħaġġla u fażijiet ta' eliminazzjoni mtawwla (half-lives ta' assorbiment b'doži waħidhom, distribuzzjoni u eliminazzjoni huma 0.05, 3.73 u 79 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 passagg. Hemm relazzjoni lineari bejn id-doża u l-AUC_{0-∞} wara doži

wahedhom 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 ħomor, u kien identifikat li jseħh prinċipalment permezz ta' trasportatur ekwilibrativ tan-nukleosajd tat-tip es. Dan it-tip ta' trasportatur hu preżenti kważi fit-tipi kollha ta' ċelluli u jista' jkun il-kawża tal-volum għoli tad-distribuzzjoni ta' ribavirin. Il-proporzjon ta' demm shih:koncentrazzjonijiet ta' ribavirin hu madwar 60:1; ribavirin żejjed fid-demm shih jeżisti bħala nukleotidi ta' ribavirin li jinsabu f'eritroċiti.

Bijotrasformazzjoni

Ribavirin għandu żewġ passagġi ta' metabolizmu: 1) passagġ 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 carboxylic acid u triazole carboxylic acid jiġu eliminati permezz tal-kliwi.

Ribavirin intwera li jipproduċi varjabilità farmakokinetika għolja bejn u fl-individwi wara dożi wahidhom mill-halq (b'varjabilità ta' bejn l-individwi ta' madwar 30 % kemm għal AUC u għal C_{max}), li għandha mnejn tkun minhabba l-metabolizmu estensiv tal-ewwel passagġ 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-koncentrazzjonijiet tal-plażma fi stat fiss ta' madwar 2,200 ng/mL. Wara l-waqfien tad-dożaġġ, il-half life kienet ta' madwar 298 siegħa, li probabilmment tirrifletti l-eliminazzjoni bil-mod mill-kompartament mhux tal-plażma.

Trasferiment fil-fluwidu seminali

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

L-effett tal-ikel

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

Funzjoni renali

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

Funzjoni epatika

Il-farmakokinetika ta' doża wahda 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 daww 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 kintx 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 % oghla milli għan-nisa. It-tnehhija żdidiet skont il-piż tal-ġisem u tnaqqser 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 mill-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' $60 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{gimgha}$, l-istima tal-proporzjon log mibdul tal-esponiment waqt l-interval bejn id-dożaġġi huwa mbassar li jkun 58 % (CI ta' 90 %: 141-177 %) oghla minn dak osservat f'adulti li kienu qed jirċievu $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{gimgha}$. Il-farmakokinetika ta' ribavirin (miġjuba għan-normal skont id-doża) f'din il-prova kienet simili għal daww irrapportati fi studju ieħor b'ribavirin li 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 jinwerew 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 ribavirin meta jingħataw lil pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika		
Parametru	Ribavirin 15 mg/kg/jum maqsuma f'żewġ doži (n = 17)	Interferon alfa-2b 3 MIU/m ² 3 darbiet fil-gimgha (n = 54)
T _{max} (hr)	1.9 (83)	5.9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29,774 (26)	622 (48)
Tnehhija apparenti L/hr/kg	0.27 (27)	Ma sarx

*AUC₁₂ (ng·hr/mL) għal 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-ħalq, tal-ġhajnejn, 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 dwar 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'ħala tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem, it-tul tal-crown-rump (bejn ir-ras u l-patata) u t-tul tal-ġhadam. Fi tmiem il-perijodu

ta' konvalexzenza, bidliet fit-tibja u fil-femur kienu żgħar hafna għalkemm statistikament sinifikanti b'mod ġenerali meta mqabbla ma' dawk tal-irġiel fid-dożi kollha u fin-nisa li ngħataw l-ogħla żewġ dożi meta mqabbla mal-kontrolli. Ma dehrux effetti istopatoloġiċi fuq l-għadam. Ribavirin ma kellux effetti fuq l-iżvilupp newrokomportattiv jew riproduttiv. Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma li nkisbu fil-frieh ta' firien kienu inqas mill-koncentrazzjonijiet 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-ġrieden sabiex jiġu mistharrġa l-effetti fuq it-testikuli u fuq l-isperma kkaġunati minn ribavirin, anormalitajiet fl-isperma seħħew f'dożi ta' 15 mg/kg u aktar. Dawn id-dożi fl-annimali jipproduċu espożizzjonijiet sistematiki hafna inqas minn dawk li ntlahqu fil-bniedem f'dożi terapewtiċi. Wara l-waqfien tal-kura, l-irkupru tista' tgħid 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 f'assaggi tat-trasformazzjoni tal-Balb/3T3 *in vitro*. Attività ġenotossika kienet osservata fl-assaggi tal-limfoma tal-ġrieden, u b'dożi ta' 20-200 mg/kg f'assaggi tal-mikronukleju tal-ġrieden. Assaġġi oġġettivi dominanti li jikkawżaw l-mewt ta' firien kien negattiv, li jindika li jekk isseħħu mutazzjonijiet fil-firien, dawn ma jkunux trasmessi permezz tal-gamiti tar-raġel.

Studji konvenzjonali dwar il-karċinoġeniċità f'annimali gerriema f'espożizzjonijiet baxxi meta mqabbla ma' espożizzjonijiet fil-bniedem skont kundizzjonijiet terapewtiċi (fattur 0.1 fil-firien u 1 fil-ġrieden) ma wrewx tumoriġeniċità ta' ribavirin. Barra minn hekk, fi studju dwar il-karċinoġeniċità fuq 26 ġimġha bl-użu tal-mudell heterozygous p53(+/-) tal-ġurden, 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 jissuġġerixxu li l-potenzjal karċinoġeniku 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 innotati b'xi waħda miż-żewġi sustanzi attivi waħidhom. Il-bidla ewlenija marbuta mat-trattament kienet anemija bejn hafifa u moderata li kienet reversibbli, li s-severità tagħha kienet akbar minn dik prodotta minn xi wiehed mis-sustanzi attivi waħdu.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-qalba tal-pillola

Calcium hydrogen phosphate

Croscarmellose sodium

Povidone

Magnesium stearate

Ir-rita tal-pillola

Polyvinyl alcohol – parzjalment idrolizzat

Macrogol / Polyethylene glycol 3350

Titanium dioxide (E171)

Talc

Iron oxide red

Iron oxide yellow

Iron oxide black

6.2 Inkompatibbilitajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.

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

Il-pilloli Ribavirin Teva Pharma B.V. huma ppakkjati ġo folji tal-aluminju li jikkonsistu minn polyvinyl chloride (PVC)/polyethylene (PE)/polyvinyl acetate (PVAc)

Pakketti f'daqsijiet ta' 14, 28, 42, 56, 84, 112, 140 u 168 kapsul a
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

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

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

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

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

EU/1/09/527/009 - 14-il pillola
EU/1/09/527/010 - 28 pillola
EU/1/09/527/011 - 42 pillola
EU/1/09/527/012 - 56 pillola
EU/1/09/527/013 - 84 pillola
EU/1/09/527/014 - 112 pillola
EU/1/09/527/015 - 140 pillola
EU/1/09/527/016 - 168 pillola

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 01 ta' Lulju 2009
Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Jannar 2014

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRAT TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHIDNIS-SUQ
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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, Polígono 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 RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

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

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA 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-dati 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-medicini.

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

- **Pjan tal-Gestjoni tar-Riskju (RMP)**

Għux applikabbli.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

Prodott medičinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' Barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg pilloli miksija b'rita
ribavirin

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

Kull pillola fiha 200 mg of ribavirin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
140 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/09/527/001 (14-il pillola)
EU/1/09/527/002 (28 pillola)
EU/1/09/527/003 (42 pillola)
EU/1/09/527/004 (56 pillola)
EU/1/09/527/005 (84 pillola)
EU/1/09/527/006 (112 pillola)
EU/1/09/527/007 (140 pillola)
EU/1/09/527/008 (168 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-ricetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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 Pharma B.V. 200 mg pilloli miksija b'rita
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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

Kartuna ta' Barra

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita
ribavirin

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

Kull pillola fiha 400 mg of ribavirin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

14-il pillola miksija b'rita
28 pillola miksija b'rita
42 pillola miksija b'rita
56 pillola miksija b'rita
84 pillola miksija b'rita
112-il pillola miksija b'rita
140 pillola miksija b'rita
168 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu orali.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

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

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

EU/1/09/527/009 (14-il pillola)
EU/1/09/527/010 (28 pillola)
EU/1/09/527/011 (42 pillola)
EU/1/09/527/012 (56 pillola)
EU/1/09/527/013 (84 pillola)
EU/1/09/527/014 (112 pillola)
EU/1/09/527/015 (140 pillola)
EU/1/09/527/016 (168 pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI GENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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 Pharma B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita
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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg pilloli miksija b'rita 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 Pharma B.V u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Kif għandek tuża Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ribavirin Teva Pharma B.V u għalxiex jintuża

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

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

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

Ribavirin Teva Pharma B.V. jista' jintuża f'pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti) li ma jkunux ittrattati qabel u min għajr mard 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 Pharma B.V.

Tihux Ribavirin Teva Pharma B.V.

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

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ribavirin Teva Pharma B.V.:

- 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), talassemjia jew anemija minhabba ċelluli forma ta' mingel.

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- Effetti psikjatriċi u fuq is-sistema nervuża ċentrali (bħal depressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju, attentat ta' suwiċidju u mgħiba aggressiva, eċċ.). Aċċerta ruhek li tfittex kura ta' emergenza jekk tinnota li tkun qed issir depress jew ikollok ħsibijiet ta' suwiċidju jew bidla fl-imġiba tiegħek. Tista' tkun trid tikkunsidra li tistaqsi membru tal-familja jew ħabib/a qrib tiegħek biex jgħinuk toqgħod attent għal sinjali ta' depressjoni jew bidliet fl-imġiba tiegħek.
- Disturbi severi fl-għajnejn
- Disturbi fis-sniien u fil-ħanek: Ġew irrapportati disturbi fis-sniien u fil-ħanek f'pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin flimkien ma' (peg)interferon alfa-2b. Inti għandek taħsew minnek 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 tliet ijiem malqegħ sewwa
- Inabbiltà li jinkiseb it-tul sħiħ ta' adult tista' ssejtni 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 minnha jiddifferix it-trattament flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b sal-adulthood, huwa importanti li tifhem li din it-terapija bil-mediċini flimkien tikkawża inibizzjoni fit-tkabbir fiżiku li f'xi pazjenti tista' tkun irriversibbli.

Barra dan sejhew dawn l-avvenimenti f'pazjenti li kienu qed jieħdu Ribavirin Teva Pharma B.V.: Emolisi: Ribavirin Teva Pharma B.V. jista' jikkawża diżintegrizzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmm li tikkawża anemija li tista' tindebolixxi il-funzjoni tal-qalb tiegħek u ggħiel sintomi ta' mard tal-qalb imorru għall-aghħar.

Panċitopenija: Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 taħdem.
- Skont ir-riżultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jista' jbidel/jirrangħa n-numru ta' pilloli li int jew it-tifel jew tifla li tieħu ħsieb tieħdu, jippreskrivi daqs ta' pakkett differenti ta' din il-mediċina, 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 jittwaqqaf.

Fittex għajnuna medika **minnufih** jekk tiżviluppa sintomi ta' reazzjoni allergika severa (bħal diffikultà biex tieħu n-nifs, tharħir 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 **irgħiel** u s-sieħda tagħkom jista' jkollha t-tfal (ara sezzjoni, "Tqala u treddigh").
- qabel kellkom 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 Pharma B.V. 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 pilloli hija disponibbli soluzzjoni orali ta' ribavirin.

Medicini oħra u Ribavirin Teva Pharma B.V.

Għid lit-tabib jew lill-spizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla li qed tiehu hsieb, qeghdin tiegħu, haddu 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, tal-ment tal-fwied u żvilupp ta' abnormalitajiet fid-demm. (tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli konoform tad-demm li jgħorru ossigenu, ċertu ċelluli tad-demm bojod li jiġġieldu l-infezzjoni u ċelluli tad-demm li jiffurmaw emboli li jissejġu plejtlis).
 - Ma' **zidovudine** jew **stavudine**, għadu mmur, jekk din il-medicina hux ser tbiddel 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-agħar. Jekk tkun qed taqleb għall-agħar, 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** jkunu f'riskju oghla li jiżviluppaw anemija (tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli konoform 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 kointrattati b'mard tal-fwied avanzat li qed jirċievu cART jistgħu jkunu 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 Pharma B.V. 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 ta' 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' età 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-medicina u għal 7 xhur wara li tkun waqft tieħu l-kura. Dan għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni "Tihux Ribavirin Teva Pharma B.V.").

Jekk inti mara li **qed tredde** m'għandekx tieħu din il-medicina. Waqqaf it-treddiġ qabel ma tibda tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina ma għandhiex effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni; madankollu, medicini oħra użati flimkien ma' Ribavirin Teva Pharma B.V. jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Għalhekk m'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tghejja, titheddel, jew tħossu konfuż minhabba dan it-trattament.

Ribavirin Teva Pharma B.V. fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola miksija b'rita u għalhekk jiġi klassifikat b'essenzjalment 'hies mis-sodium'.

3. Kif għandek tuża Ribavirin Teva Pharma B.V.

Informazzjoni ġenerali dwar kif għandek tieħu din il-medicina.

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

M'għandekx tieħu aktar mid-doża rakkomandata u għandek tibqa' tieħu l-medicina għal dak iż-żmien li giet preskritta għalih.

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

Adulti

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

Użu fit-tfal u l-adolesxenti

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

Id-doża ta' Ribavirin Teva Pharma B.V. ibbażata fuq il-piż tal-ġisem meta jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b fit-tfal li għandhom aktar minn 3 snin u l-adolesxenti		
Jekk il-tifel/tifla/adolesxent jiżnu (kg)	Id-doża tas-soltu ta' Ribavirin Teva Pharma B.V. kuljum	Numru ta' pilloli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	pillola 1 filgħodu u 2 pilloli filgħaxija
50 - 65	800 mg	2 pilloli filgħodu u 2 pilloli 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 pillola miksija b'rita, soluzzjoni orali ta' ribavirin hi disponibbli.

Biex tiftakar: Din il-medicina tintuza biss flimkien ma' medicini ohra għall-infezzjoni minn virus tal-epatite Ċ. Għal tagħrif shih aċċerta ruhek li taqra s-sezzjoni "Kif għandek tiehu" fil-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicini l-ohra użati flimkien ma' Ribavirin Teva Pharma B.V.

Jekk tiehu Ribavirin Teva Pharma B.V. aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ħu/agħti d-doża maqbuza 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.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnotta li qed isehh xi wiehda minn dawn l-effetti sekondarji jsehhu waqt it-trattament ikkombinat ma' medicini ohra.

- uġigh fis-sider jew sogħla persistenti; tibdil fil-mod kif tnebbi il-qalb; sturdament
- konfużjoni, thossok dipress; ħsibijiet ta' suwiċidju jew inqas aggressiva, tentattiv ta' suwiċidju, ħsibijiet biex tpoġġi ħajjet persuni ohra fil-periklu tal-mewt
- tnebbim jew sensazzjoni ta' tingiż,
- problemi ta' rqad, issibha bi tqila biex tahseb jew tikkoncentra
- uġigh sever fl-istonku; ippurgar sewdieni jew qisu qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina; uġigh fin-naħa t'isfel jew fil-ġenbejn,
- urinazzjoni bl-uġigh jew diffiċli
- tinfarag b'mod qawwi
- deni u sirdat li jibdwew wara fit-ġimgħat minn meta bdejt il-kura
- raxx sever jew ħmura.

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

Effetti ohra komuni li jgħaddu rapportati (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jistgħu jikkawżaw għeja, nifs qasir, sturdament), tnaqqis fl-ewtrofili (li jagħmluk aktar suxxetibbli għal infezzjonijiet differenti).
- diffiċli tikkoncentra, thossok anżjuż jew nervuż, bidliet fil-burdata, thossok dipressat jew irritabbli, thossok għajjen, diffiċli torqod jew li tibqa' rieked,
- sogħla, ħalq xott, faringite (griżmejn juġġhaww)
- dijarea, sturdament, deni, sintomi bhal tal-influwenza, uġigh ta' ras, dardir, tregħid, sirdat, infezzjoni vitali, remettar, debulezza,
- nuqqas t'aptit, telf ta' piż, uġigh fl-istonku
- ġilda xotta, irritazzjoni, telf ta' xagħar, ħakk, uġigh fil-muskoli, muskoli jwegħghu, uġigh fil-ġogi u l-muskoli, raxx.

Effetti komuni ohra 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 kešha u sintomim ohra), žieda fiz-zokkor jew l-aċidu uriku (bhal fil-gotta) fid-demm, livell baxx ta' kalċju fid-demm, anemija severa,

- infezzjonijiet fungali jew batteriċi, biki, agitazzjoni, amnesija, memorja indebolita, nervożita, mġieba anormali, mġieba aggressiva, rabja, thossok konfuż, nuqqas ta' interess, disturbi mentali, bidliet fil-burdata, holm mhux tas-soltu, trid twegġa' lilek innifsek, thossok trid torqod, diffiċli torqod, nuqqas ta' interess jew mhux kapaċi fis-sess, vertiġini (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-togħma, telf tat-tegħim, fsada fil-ħanek jew postumetti, sensazzjoni ta' ħruq fl-ilsien, uġiġh fl-ilsien, ħanek infjammati, problemi fis-snien, emigranja, infezzjonijiet respiratorji, sinusite, l-immieher jinfaraġ, sogħla mhix produttiva, nifsijiet ta' malajr jew diffiċli, immieher miżdud jew iqattar, għatx, disturbi fis-snien,
- qalb thaxwex, (hsejjes tat-tahbit tal-qalb mhux normali), uġiġh fis-sider jew dwejjajq fis-sider, haż-ħazin, ma thossokx tajjeb, fwawar, żieda fl-gharaq, intolleranza għas-šhania u għaraq eċċessiv, pressjoni baxxa jew għolja, palpitazzjonijiet (il-qalb tirkombja), rata tal-qalb thabbat b'mod mghaġġel.
- nefha, stitikezza, indigestjoni, gass fl-imsaren (flatus), żieda 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, għad aktar urina mis-soltu, infezzjoni fl-apparat urinarju, urina anormali.
- pirjidi menstruwali diffiċli, irregolari jew nieqes, pirjids menstruwali anormali qawwija u li jdumu, menstruazzjoni bl-uġiġh, disturbi tal-ovarji jew vagina, uġiġh fis-sider, problemi ta' impotenza,
- għamla tax-xagħar anormali, akne, artrite, tbengil, ekżema (infjammata, ħamra, bil-ħakk u gilda xotta, bil-possibilita ta' feriti li jnixxu), urtikarja, żieda jew tnaqqis fis-sensittività għal mess, uġiġh fil-gogi, idejn jitregħdu, psorjasi, idejn u l-ghakkiesi minfuħi, sensitività għad-dawl tax-xemx, raxx bi għiehi mtebbgħa, ħmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, wiċċ minfuħ, glandoli minfuħin (ghoqjedi linfatiċi minfuħin), muskoli mwebbha, tumur (mhux speċifikat), żbilanċ meta timxi, indeboliment tal-ilma.

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

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

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

- puplesija (konvulzjonijiet)
- pnemonja,
- artrite reumatoidi, problemi bil-kliewi
- ippurgar skur jew indurċem, uġiġh addominali qawwi
- sarkojdosi (marfa l-karatterizzata b'deni persistenti, telf fil-piż, uġiġh fil-gogi u nefha, għiehi fuq il-gilda u glandoli minfuħa)
- vaskulite

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

- suwiedju
- puplesija (episodji ċerebrovaskulari).

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

- ħsibijiet 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 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 għajjiena, depressa, iżżid is-sensittività għal kesha u sintomim oħra),
- thossok depressa jew irritabbli, thossok trid titqalla, ma thossokx f'sikte, bidliet fil-burdata, thossok għajjien, diffiċli torqod jew li tibqa' rieqed, infezzjoni virali, debbulezza,
- dijarea, sturdut jew irritabbli, sintomi bħal tal-influenza, uġiġh ta' ras, nuqqas jew zieda fl-aptit, telf fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' żvilupp (tul u piż), uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite (uġiġh fil-grizmejn), roġħda, sirdat, uġiġh fl-istonku, remettar,
- gilda xotta, telf ta' xagħar, irritazzjoni, ħakk, uġiġh fil-muskoli, muskoli jwegħhu, uġiġh fil-ġoġ, u l-muskoli, raxx.

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

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli li jikkawżaw emboliżmu li jissejhu plejtlits (li tista' tirriżulta fi tbengil faċli u emorragija spontanea),
- livell eċċessiv ta' trigliceridi fid-demm, livell eċċessiv ta' aċidu uriku (bħal fil-ġotta), zieda fl-attività tal-glandola tat-tirojdi (li tista' tikkawża nervożità, intolleranza għal-ħafna, 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, uġiġh, irqad ta' kwalità baxxa, ħmar il-lejl, tentattiv ta' suwiċidju, diffiċli torqod, trid u wegħa' lilek innifsek,
- infezzjonijiet batteriċi, riħ komuni, infezzjonijiet fungali, nifs abnormali, għajnejn xotti jew bid-dmugħ, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni tal-għajnejn jew uġiġh jew infezzjoni, bidla fit-togħma, bidliet kif tisma' l-vuċi tiegħek, ponot, sogħla, ħanek infjammat, imnieher jinfarag, irritazzjoni fl-imnieher, uġiġh fil-ħalq, faringite (uġiġh fil-grizmejn), nifsijiet ta' malajr, infezzjonijiet respiratorji, xofftejn maqsuma, u klefts fil-ġnut tal-ħalq, nifsijiet qosra, sinusite, għatis, postumetti, uġiġh fl-ilsien, uġiġh fl-ilsien, imnieher miżdud jew iqattar, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh fis-sniien, axxess tas-sniien, disturbi tas-sniien, vertiġini (thoss rasek iddur bik, debbulezza,
- uġiġh fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb tirbonbja), il-qalb thabbat b'mod mghaġġel
- funzjoni anormali tal-fwied
- rifluss tal-aċidu, uġiġh fid-dabar fixxarab 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, uġiġh fit-testikoli, żvilupp tal-karatteristiċi tar-raġel fil-ġisem,
- akne, tbengil, ekzema (gilda 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 muskulari, muskoli miġbuda, uġiġh fid-dirghajn jew riġlejn, disturbi fid-dwiefer, sensazzjoni ta' tneħħija u mewt, gilda safra b'leżjonijiet bi dbabar mghollija, idejn jitregħdu, ħmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, il-gilda titlef il-kulur tagħha, il-gilda sensittiva għad-dawl tax-xemx, griġhi fil-gilda, nfieħ minħabba akkumulazzjoni ta' ilma żejjed, glandoli minfuħin (għoqiedi linfatiċi minfuħin), treghid, tumor (mhux speċifikat).

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

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

- 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-medicina flimkien ma' prodott ta' alpha interferon tista' tikkawża:

- anemija aplastika, aplasja pura ta' ċelluli l-ħamra (kundizzjoni fejn il-ġisem waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem), li tikkawża anemija severa, li fost is-sintomi hemm għeja mhux tas-soltu u nuqas ta' energija,
- 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-immieher, l-ghajnejn u riti mukużi oħra (eritema multiforme, sindromu ta' Stevens Johnson) nekrolisi epidermali tossika (infafet u tikkawża tas-saff ta' fuq tal-ġilda)

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

- ħsibijiet anormali, tisma' jew tara xbiehat li ma jkunux preżenti, stat mentali mtejjel, diżorjentazzjoni
- anġjoedema (nefha tal-idejn, ir-riġlejn, għakkiesi, wiċċ, xofftejn jew grizżen li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla' jew tiehu n-nifs,
- sindromu ta' Vogt-Koyanagi (disturb infjammatorju awtoimmuni li jaffettwa l-ghajnejn, il-ġilda u r-riti tal-widnejn, il-moħħ u l-ispina dorsali),
- tidjieg tal-bronki u anafilassi (reazzjoni allergika severa li taffettwa l-ġisem kollu), sogħla b'mod kostanti,
- problemi tal-ghajnejn li jinkludu ħsara lir-retina, arteria retinali mxejjla, infjammazzjoni tan-nerv ottiku, nefha tal-ghajnejn u dbabar tat-tajjar (depożiti bojod fuq ir-retina),
- erja addominali mkabbra, uġiġħ fl-istonku, problemi bi' ċaqlieg tal-imsaren, jew ċaqlieg tal-imsaren bl-uġiġħ,
- reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urtikarja (ħorriqija), tbengil, uġiġħ qawwi fid-dirġajn/riġlejn, 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 minfuhin)

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

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

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

Jekk inti pazjent adult koinfettat b'HCV/HIV li qed tirċievi l-kura kontra l-HIV, iż-żieda ta' din il-medicina u peginterferon alfa tista' żżid ir-riskju tiegħek li t-terapija antiretrovirali kombinata tal-funzjoni tal-fwied (cART) tiegħek tmur għall-aġħar u żżid ir-riskju tiegħek għal aċidosi lattika, falliment tal-fwied, u anomalitajiet fl-iżvilupp tad-demem (tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demem li jgħorru l-ossigenu, ċertu ċelluli tad-demem bojod li jitqabdu ma' infezzjonijiet, u ċelluli tad-demem 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-ghadd ta' limfoċiti ta' CD4
- metabolizmu difettuż tax-xaħam,

- epatite,
- uġiġh fid-dirġhajn/riglejn
- kandidijasi orali
- anormalitajiet f'diversi riżultati tad-demem tal-laboratorju

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti 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) Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Ribavirin Teva Pharma B.V.

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 ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn hażna speċjali.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 Pharma B.V.

Is-sustanza attiva hi ribavirin. Kul pillola miksiya b'rita fiha 200 mg ta' ribavirin.

Is-sustanzi l-oħra huma

Il-qalba tal-pillola: calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate.

Il-qoxra tal-kapsula: polyvinyl alcohol - parti idrolizzat, macrogol/ polyethylene glycol 3350, titanium dioxide (E171), talc, iron oxide red, iron oxide yellow, iron oxide black.

Kif jidher Ribavirin Teva Pharma B.V. u l-kontenut tal-pakkett

Ribavirin Teva Pharma B.V. 200 mg huma pilloli miksiya b'rita ta' lewn roża ċar għal roża, (intalja b'95 fuq naħa waħda u "7232" fuq in-naħa l-oħra).

Ribavirin Teva Pharma B.V. jiġi f'daqsijiet ta' pakketti differenti ta' 14-il pillola, 28, 42, 56, 84, 112, 140 jew 168 pillola.

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

It-tabib tiegħek se 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, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 34662203

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Dan il-fuljett kien rivedu f'annhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni oħra jista' jkunu disponibbli fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

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

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg pilloli miksija b'rita ribavirin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina 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-mediċina 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 Pharma B.V u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ribavirin Teva Pharma B.V.
3. Kif għandek tuża Ribavirin Teva Pharma B.V.
4. Effetti sekondarji possibbli
6. Kif taħżen Ribavirin Teva Pharma B.V.
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ribavirin Teva Pharma B.V u għalxiex jintuża

Ribavirin Teva Pharma B.V. fih is-sustanza attiva ribavirin. Din il-mediċina twaqqaf il-multiplikazzjoni ta' ħafna tipi tal-virus ta' epatite Ċ. Ribavirin Teva Pharma B.V. m'għandux jintuża wahdu.

Skont il-ġenotip tal-virus tal-epatite Ċ li inti għandek, it-tabib jista' jagħzel li jikkurak bil-kombinazzjoni ta' din il-mediċina ma' mediċini 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 Pharma B.V. u mediċini oħra tintuża biex jiġu ttrattati pazjenti adulti li għandhom epatite Ċ kronika (HCV - *chronic hepatitis C*).

Ribavirin Teva Pharma B.V. jista' jintuża f'pazjenti pedjatriċi (tfal ta' 3 snin u aktar u adolexxenti) li ma jkunux ittrattati qabel minn għajr mard 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-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ribavirin Teva Pharma B.V.

Tiħux Ribavirin Teva Pharma B.V.

Tiħux Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 Pharma B.V.:

- jekk inti **allergiku** għal ribavirin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (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), talassemjia jew anemija minhabba ċelluli forma ta' mingel.

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

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 jgħiduk toqgħod attent għal sinjali ta' depressjoni jew bidliet fl-imġiba tiegħek.
- Disturbi severi fl-għajnejn
- Disturbi fis-sniien u fil-ħanek: Ġew irrapportati disturbi fis-sniien u fil-ħanek f'pazjenti li kienu qed jirċievu ribavirin flimkien ma' (peg)interferon alfa-2b. Inti għandek taħsew minnek 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 tliet ijiem malqegħ sewwa
- Inabbiltà li jinkiseb it-tul sħiħ ta' adult tista' ssejtni 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 minnha jiddifferix it-trattament flimkien ma' peginterferon alfa-2b jew interferon alfa-2b sal-adulthood, huwa importanti li tifhem li din it-terapija bil-mediċini flimkien tikkawża inibizzjoni fit-tkabbir fiżiku li f'xi pazjenti tista' tkun irriversibbli.

Barra dan sejhew dawn l-avvenimenti f'pazjenti li kienu qed jieħdu Ribavirin Teva Pharma B.V.: Emolisi: Ribavirin Teva Pharma B.V. jista' jikkawża diżintegrizzjoni taċ-ċelluli ħomor tad-demmm li tikkawża anemija li tista' tindebolixxi il-funzjoni tal-qalb tiegħek u ggħiel sintomi ta' mard tal-qalb imorru għall-agħar.

Panċitopenija: Ribavirin Teva Pharma B.V. 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 taħdem.
- Skont ir-riżultati ta' dawn it-testijiet, it-tabib tiegħek jista' jibiddel/jirringa n-numru ta' pilloli li int jew it-tifel jew tifla li tiehu ħsieb tiegħu, jippreskrivi daqs ta' pakkett differenti ta' din il-mediċina, u/jew ibiddel it-tul ta' żmien għal kemm għandek tiegħu dan it-trattament.
- Jekk għandek jew tiżviluppa problemi serji tal-kliwi jew tal-fwied, dan it-trattament jittwaqqaf.

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

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

- intom nisa ta' età li **jista' jkollkom it-tfal** (ara s-sezzjoni, "Tqala u treddigh").
- intom **irgħiel** 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 Pharma B.V. 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 pilloli hija disponibbli soluzzjoni orali ta' ribavirin.

Medicini oħra u Ribavirin Teva Pharma B.V.

Għid lit-tabib jew lill-spizjar tiegħek jekk inti jew it-tifel/tifla li qed tiehu hsieb, qeghdin tiegħu, haddu 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, tal-ment tal-fwied u żvilupp ta' abnormalitajiet fid-demm. (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli kkontribwenti 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 mmur, jekk din il-medicina hux ser tbiddel 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-agħar. Jekk tkun qed taqleb għall-agħar, 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** jkunu f'riskju oghla li jiżviluppaw anemija (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli kkontribwenti 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 kkontattati b'mard tal-fwied avanzat li qed jirċievu cART jistgħu jkunu f'riskju oghla ta' infezzjoni tal-fwied li qed tiżżien. 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 Pharma B.V. 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' età 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-medicina u għal 7 xhur wara li tkun waqft tieħu l-kura. Dan għandu jiġi diskuss mat-tabib tiegħek (ara sezzjoni "Tihux Ribavirin Teva Pharma B.V.").

Jekk inti mara li **qed tredde** m'għandekx tieħu din il-medicina. Waqqaf it-treddiġ qabel ma tibda tieħu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Din il-medicina ma għandhiex effett fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni; madankollu, medicini oħra użati flimkien ma' Ribavirin Teva Pharma B.V. jistgħu jaffettwaw il-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Għalhekk m'għandekx issuq jew thaddem magni jekk tghejja, titheddel, jew tħossu konfuż minhabba dan it-trattament.

Ribavirin Teva Pharma B.V. fih sodium

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

3. Kif għandek tuża Ribavirin Teva Pharma B.V.

Informazzjoni ġenerali dwar kif għandek tieħu din il-medicina.

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

M'għandekx tieħu aktar mid-doża rakkomandata u għandek tibqa' tieħu l-medicina għal dak iż-żmien li giet preskritta għalih.

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

Adulti

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

Użu fit-tfal u l-adolesxenti

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

Id-doża ta' Ribavirin Teva Pharma B.V. ibbażata fuq il-piż tal-ġisem meta jintuża flimkien ma' interferon alfa-2b jew peginterferon alfa-2b fit-tfal li għandhom aktar minn 3 snin u l-adolesxenti		
Jekk il-tifel/tifla/adolesxent jiżnu (kg)	Id-doża tas-soltu ta' Ribavirin Teva Pharma B.V. kuljum	Numru ta' pilloli ta' 200 mg
47 - 49	600 mg	pillola 1 filgħodu u 2 pilloli filgħaxija
50 - 65	800 mg	2 pilloli filgħodu u 2 pilloli filgħaxija jew pillola 1 (400 mg) filgħodu u pillola 1 (400 mg) 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 pillola miksija b'rita, soluzzjoni orali ta' ribavirin hi disponibbli.

Biex tiftakar: Din il-medicina tintuza biss flimkien ma' medicini ohra għall-infezzjoni minn virus tal-epatite Ċ. Għal tagħrif shih aċċerta ruhek li taqra s-sezzjoni "Kif għandek tiehu" fil-Fuljett ta' Tagħrif tal-medicini l-oħra użati flimkien ma' Ribavirin Teva Pharma B.V.

Jekk tiehu Ribavirin Teva Pharma B.V. aktar milli suppost

Għid lit-tabib jew spizjar tiegħek minnufih.

Jekk tinsa tiehu Ribavirin Teva Pharma B.V.

Ħu/agħti d-doża maqbuza 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.

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 Pharma B.V.

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

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

- uġiġh fis-sider jew sogħla persistenti; tibdil fil-mod kif tnebbi il-qalb; sturdament
- konfużjoni, thossok dipress; ħsibijiet ta' suwiċidju jew inqas aggressiva, tentattiv ta' suwiċidju, ħsibijiet biex tpoġġi ħajjet persuni oħra fil-periklu tal-mawt
- tnebbim jew sensazzjoni ta' tingiż,
- problemi ta' rqad, issibha bi tqila biex taħseb jew tikkonċentra
- uġiġh sever fl-istonku; ippurgar sewdieni jew qisu qatran; demm fl-ippurgar jew fl-awrina; uġiġh fin-naħa t'isfel jew fil-ġenbejn,
- urinazzjoni bl-uġiġh jew diffiċli
- tinfarag b'mod qawwi
- deni u sirdat li jibdwara wara fit-ġimgħat minn meta bdejt il-kura
- raxx sever jew ħmura.

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

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

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm (li jistgħu jikkawżaw għeja, nifs qasir, sturdament), tnaqqis fl-ewtrofili (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' rieked,
- sogħla, ħalq xott, faringite (griżmejn juġġhaww)
- dijarea, sturdament, deni, sintomi bhal tal-influwenza, uġiġh ta' ras, dardir, tregħid, sirdat, infezzjoni vitali, remettar, debulezza,
- nuqqas t'aptit, telf ta' piż, uġiġh fl-istonku
- ġilda xotta, irritazzjoni, telf ta' xagħar, ħakk, uġiġh fil-muskoli, muskoli jweggħu, uġiġh fil-ġogi u l-muskoli, raxx.

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

- tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli li jikkawżaw emboliżmu li jissejnhu plejtlits li tista' tirriżulta fi tbenġil u emorragija spontanea, tnaqqis f'ċertu tip ta' ċelluli tad-demm bojod li jissejnhu limfoċiti li jgħinu fit-taqbida kontra l-infezzjonijiet, tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojdi (jista' jagħmlek thossok għajjiena, depressa, iżżid is-sensittività għal keşa u sintomim oħra), żieda fiz-zokkor jew l-aċidu uriku (bhal fil-gotta) fid-demm, livell baxx ta' kalċju fid-demm, anemija severa,

- infezzjonijiet fungali jew batteriċi, biki, agitazzjoni, amnesija, memorja indebolita, nervożita, mġieba anormali, mġieba aggressiva, rabja, thossok konfuż, nuqqas ta' interess, disturbi mentali, bidliet fil-burdata, holm mhux tas-soltu, trid twegġa' lilek innifsek, thossok trid torqod, diffiċli torqod, nuqqas ta' interess jew mhux kapaċi fis-sess, vertiġini (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-togħma, telf tat-tegħim, fsada fil-ħanek jew postumetti, sensazzjoni ta' ħruq fl-ilsien, uġiġh fl-ilsien, ħanek infjammati, problemi fis-snien, emigranja, infezzjonijiet respiratorji, sinusite, l-immieher jinfaraġ, sogħla mhix produttiva, nifsijiet ta' malajr jew diffiċli, immieher miżdud jew iqattar, għatx, disturbi fis-snien,
- qalb thaxwex, (hsejjes tat-tahbit tal-qalb mhux normali), uġiġh fis-sider jew dwejjajq fis-sider, haż-ħazin, ma thossokx tajjeb, fwawar, żieda fl-gharaq, intolleranza għas-šhania u għaraq eċċessiv, pressjoni baxxa jew għolja, palpitazzjonijiet (il-qalb tirkombja), rata tal-qalb thabbat b'mod mghaġġel.
- nefha, stitikezza, indigestjoni, gass fl-imsaren (flatus), żieda 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, għad aktar urina mis-soltu, infezzjoni fl-apparat urinarju, urina anormali.
- pirjidi menstrwali diffiċli, irregolari jew nieqes, pirjids menstrwali anormali qawwija u li jdumu, menstruazzjoni bl-uġiġh, disturbi tal-ovarji jew vagina, uġiġh fis-sider, problemi ta' impotenza,
- għamla tax-xagħar anormali, akne, artrite, tbengil, ekżema (infjammat, ħamra, bil-ħakk u gilda xotta, bil-possibilita ta' feriti li jnixxu), urtikarja, żieda jew tnaqqis fis-sensittività għal mess, uġiġh fil-gogi, idejn jitregħdu, psorjasi, idejn u l-ghakkiesi minfuħi, sensitività għad-dawl tax-xemx, raxx bi għiehi mtebbgħa, ħmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, wiċċ minfuħ, glandoli minfuħin (ghoqjedi linfatiċi minfuħin), muskoli mwebbha, tumur (mhux speċifikat), żbilanċ meta timxi, indeboliment tal-ilma.

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

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

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

- puplesija (konvulzjonijiet)
- pnemonja,
- artrite reumatoidi, problemi bil-kliewi
- ippurgar skur jew indurjemm, uġiġh addominali qawwi
- sarkojdosi (marfa l-karatterizzata b'deni persistenti, telf fil-piż, uġiġh fil-gogi u nefha, għiehi fuq il-gilda u glandoli minfuħa)
- vaskulite

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

- suwiedju
- puplesija (episodji ċerebrovaskulari).

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

- ħsibijiet 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 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 għajjena, depressa, izzid is-sensittività għal kesha u sintomim ohra),
- thossok depressa jew irritabbli, thossok trid titqalla, ma thossokx f'sikte, bidliet fil-burdata, thossok għajjen, diffiċli torqod jew li tibqa' rieqed, infezzjoni virali, debbulezza,
- dijarea, sturdut jew irritabbli, sintomi bħal tal-influenza, uġiġh ta' ras, nuqqas jew zieda fl-aptit, telf fil-piż, tnaqqis fir-rata ta' żvilupp (tul u piż), uġiġh fuq in-naħa tal-lemin tal-kustilji, faringite (uġiġh fil-grizmejn), roġħda, sirdat, uġiġh fl-istonku, remettar,
- gilda xotta, telf ta' xagħar, irritazzjoni, ħakk, uġiġh fil-muskoli, muskoli jwegħhu, uġiġh fil-ġoġ, u l-muskoli, raxx.

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

- tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli li jikkawżaw emboliżmu li jissejhu plejtlits (li tista' tirriżulta fi tbengiġ faċli u emorragija spontanea),
- livell eċċessiv ta' trigliceridi fid-demm, livell eċċessiv ta' aċidu uriku (bħal fil-gotta), zieda fl-attività tal-glandola tat-tirojdi (li tista' tikkawża nervożità, intolleranza għal-ħafna, 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, uġiġh, irqad ta' kwalità baxxa, ħmar il-lejl, tentattiv ta' suwiċidju, diffiċli torqod, trid wiegħa' lilek innifsek,
- infezzjonijiet batteriċi, riħ komuni, infezzjonijiet fungali, nifs abnormali, għajnejn xotti jew bid-dmugħ, infezzjoni tal-widnejn, irritazzjoni tal-għajnejn jew uġiġh jew infezzjoni, bidla fit-togħma, bidliet kif tisma' l-voċi tiegħek, ponot, sogħla, ħanek infjammat, imnieher jinfarag, irritazzjoni fl-imnieher, uġiġh fil-ħalq, faringite (uġiġh fil-grizmejn), nifsijiet ta' malajr, infezzjonijiet respiratorji, xofftejn maqsuma, u klefts fil-ġnut tal-ħalq, nifsijiet qosra, sinusite, għatis, postumetti, uġiġh fl-ilsien, uġiġh fl-ilsien, imnieher miżdud jew iqattar, uġiġh fil-grizmejn, uġiġh fis-sniien, axxess tas-sniien, disturbi tas-sniien, vertiġini (thoss rasek iddur bik, debbulezza,
- uġiġh fis-sider, fwawar, palpitazzjonijiet (qalb tirbonbja), il-qalb thabbat b'mod mghaġġel
- funzjoni anormali tal-fwied
- rifluss tal-aċidu, uġiġh fid-dabar fixxarab 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, uġiġh fit-testikoli, żvilupp tal-karatteristiċi tar-raġel fil-ġisem,
- akne, tbengiġ, ekzema (gilda 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 muskulari, muskoli miġbuda, uġiġh fid-dirghajn jew riġlejn, disturbi fid-dwiefer, sensazzjoni ta' tneppin u mewt, gilda safra b'leżjonijiet bi dbabar mghollija, idejn jitregħdu, ħmura tal-gilda jew disturbi tal-gilda, il-gilda titlef il-kulur tagħha, il-gilda sensittiva għad-dawl tax-xemx, griġhi fil-gilda, nfieħ minħabba akkumulazzjoni ta' ilma żejjed, glandoli minfuħin (għoqiedi linfatiċi minfuħin), treghid, tumor (mhux speċifikat).

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

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

- ħakk fil-parti tal-anus (ħniex jew askaridi), raxx ta' infafet (xingils), sensittività mnaqqsa għal mess, muskoli li jaqbu, 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-medicina flimkien ma' prodott ta' alpha interferon tista' tikkawża:

- anemija aplastika, aplasja pura ta' ċelluli l-ħamra (kundizzjoni fejn il-ġisem waqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demem), li tikkawża anemija severa, li fost is-sintomi hemm għeja mhux tas-soltu u nuqas ta' energija,
- 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-immieher, l-ghajnejn u riti mukużi oħra (eritema multiforme, sindromu ta' Stevens Johnson) nekrolisi epidermali tossika (infafet u tikkawża tas-saff ta' fuq tal-ġilda)

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

- ħsibijiet anormali, tisma' jew tara xbiehat li ma jkunux preżenti, stat mentali mtejjel, diżorjentazzjoni
- anġjoedema (nefha tal-idejn, ir-riġlejn, għakkiesi, wiċċ, xofftejn jew grizżen li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tibla' jew tiehu n-nifs,
- sindromu ta' Vogt-Koyanagi (disturb infjammatorju awtoimmuni li jaffettwa l-ghajnejn, il-ġilda u r-riti tal-widnejn, il-moħħ u l-ispina dorsali),
- tidjieg tal-bronki u anafilassi (reazzjoni allergika severa li taffettwa l-ġisem kollu), sogħla b'mod kostanti,
- problemi tal-ghajnejn li jinkludu ħsara lir-retina, arteria retinali mxejjla, infjammazzjoni tan-nerv ottiku, nefha tal-ghajnejn u dbabar tat-tajjar (depożiti bojod fuq ir-retina),
- erja addominali mkabbra, uġiġħ fl-istonku, problemi bi' ċaqlieg tal-imsaren, jew ċaqlieg tal-imsaren bl-uġiġħ,
- reazzjonijiet akuti ta' sensittività eċċessiva li jinkludu urtikarja (ħorriqija), tbengil, uġiġħ qawwi fid-dirġajn/riġlejn, 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 minfuhin)

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

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

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

Jekk inti pazjent adult koinfettat b'HCV/HIV li qed tirċievi l-kura kontra l-HIV, iż-żieda ta' din il-medicina u peginterferon alfa tista' żżid ir-riskju tiegħek li t-terapija antiretrovirali kombinata tal-funzjoni tal-fwied (cART) tiegħek tmur għall-aġħar u żżid ir-riskju tiegħek għal aċidosi lattika, falliment tal-fwied, u anomalitajiet fl-iżvilupp tad-demem (tnaqqis fl-ghadd ta' ċelluli ħomor tad-demem li jgħorru l-ossigenu, ċertu ċelluli tad-demem bojod li jitqabdu ma' infezzjonijiet, u ċelluli tad-demem 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-ghadd ta' limfoċiti ta' CD4
- metabolizmu difettuż tax-xaħam,

- epatite,
- uġiġh fid-dirġhajn/riglejn
- kandidijasi orali
- anormalitajiet f'diversi riżultati tad-demem tal-laboratorju

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

(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 Pharma B.V.

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 ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-medicina m'għandhiex bżonn ta' hażna speċjali.

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

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ 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 Pharma B.V.

Is-sustanza attiva hi ribavirin. Kul pillola miksiya b'rita fiha 400 mg ta' ribavirin.

Is-sustanzi l-oħra huma

Il-qalba tal-pillola: calcium hydrogen phosphate, croscarmellose sodium, povidone, magnesium stearate.

Il-qoxra tal-kapsula: polyvinyl alcohol - parti idrolizzata, macrogol/ polyethylene glycol 3350, titanium dioxide (E171), talc, iron oxide red, iron oxide yellow, iron oxide black.

Kif jidher Ribavirin Teva Pharma B.V. u l-kontenut tal-pakkett

Ribavirin Teva Pharma B.V. 400 mg huma pilloli miksiya b'rita ta' lewn roża ċar għal roża, (intaljati b' "R" fuq naħa waħda u "400" fuq in-naħa l-oħra).

Ribavirin Teva Pharma B.V. jiġi f'daqsijiet ta' pakketti differenti ta' 14-il pillola, 28, 42, 56, 84, 112, 140 jew 168 pillola.

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

It-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, n° 4, Polígono Industrial Malpica,
50016 Zaragoza
Spanja

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 34662203

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

România

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

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19127700

Slovenija

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

Ísland

Teva Finland Oy
Finnland
Sími: +358 201805900

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

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

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977628500

Dan il-fuljett kien rivedu f'annhar f' {XX/SSSS}.

Sorsi oħra ta' informazzjoni

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

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