

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett ta' 1 mL ta' soluzzjoni fih 180 mikrogramma peginterferon alfa-2a*.

Il-qawwa tindika l-kwantità tal-parti ta' interferon alfa-2a ta' peginterferon alfa-2a mingħajr konsiderazzjoni tal-pegilazzjoni.

*Is-sustanza attiva, peginterferon alfa-2a, hija konjugat kovalenti tal-proteina interferon alfa-2a magħmula permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f'*Escherichia coli* flimkien ma' bis-[monomethoxy polyethylene glycol].

Il-qawwa ta' dan il-prodott mediċinali m'għandhiex titqabbel ma' dik ta' proteina pegilata (pegylated) jew mhux pegilata oħra tal-istess klassi terapewtika. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 5.1.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull kunjett ta' 1 mL fih 10 mg benzyl alcohol.mL

Kull kunjett ta' 1 mL fih 0.05 mg polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Is-soluzzjoni hija ċara u mingħajr kulur għal isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Epatite B kronika

Pazjenti adulti

Pegasys huwa indikat għall-kura ta' epatite B kronika (CHB - *chronic hepatitis B*) pożittiva għall-*envelope antigen* tal-epatite B (HBeAg - *hepatitis B envelope antigen*) jew negattiva għal HBeAg f'pazjenti adulti b'mard kumpensat tal-fwied u b'evidenza ta' replikazzjoni virali, żieda fl-alanine aminotransferase (ALT) u infjammazzjoni tal-fwied verifikata b'mod istoloġiku u/jew fibrozi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq

Pegasys huwa indikat għat-trattament ta' CHB pożittiva għal HBeAg fi tfal u adolexxenti mhux b'ċirrozi b'età minn 3 snin 'il fuq b'evidenza ta' replikazzjoni virali u żidiet persistenti fil-livelli tal-ALT fis-serum. Fir-rigward tad-deċiżjoni li jinbeda trattament f'pazjenti pedjatriċi ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Epatite Ċ kronika

Pazjenti adulti

Pegasys huwa indikat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) f'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għall-attività speċifika għall-ġenotip tal-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*), ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1.

Pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin 'l fuq

Pegasys flimkien ma' ribavirin huwa indikat għall-kura ta' CHC fi tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin 'il fuq li qatt ma jkunu ħadu kura qabel, li huma pożittivi għal RNA ta' HCV fis-serum.

Meta tittiehed deċiżjoni biex tinbeda kura fit-tfulja huwa importanti li wiehed jikkunsidra l-inibizzjoni tat-tkabbir indotta minn terapija kombinata. Ir-riversibbiltà ta' inibizzjoni tat-tkabbir hija inċerta. Id-deċiżjoni li tikkura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti li għandhom l-epatite B jew Ċ.

Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Pegasys.

Monoterapija għall-epatite Ċ għandha tiġi kkunsidrata biss f'każ ta' kontraindikazzjoni għal prodotti mediċinali oħrajn.

Pożoloġija

Epatite B kronika – pazjenti adulti

Id-dożaġġ rakkomandat u t-tul ta' kura ta' Pegasys kemm għal CHB pożittiva għal HBeAg kif ukoll għal dik negattiva għal HBeAg hija ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa għal 48 ġimgħa. Għal informazzjoni dwar valuri mbassra għal rispons waqt it-trattament, ara sezzjoni 5.1.

Epatite Ċ kronika – pazjenti adulti

Pazjenti adulti li qatt ma jkunu ħadu kura qabel

Id-doża rakkomandata ta' Pegasys hija ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa li tingħata flimkien ma' ribavirin li jittiehed mill-ħalq, jew bħala monoterapija.

Id-doża ta' ribavirin li għandha tintuża flimkien ma' Pegasys tidher f'Tabella 1.

Id-doża ta' ribavirin għandha tingħata mal-ikel.

Tul tal-kura – terapija ta' żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin

It-tul ta' terapija kombinata ma' ribavirin għal CHC tiddependi fuq il-ġenotip tal-virus. Pazjenti infettati b'HCV ġenotip 1 li għandhom RNA ta' HCV li tista' tiġi osservata fir-raba' ġimgħa għandhom jirċievu terapija għal 48 ġimgħa irrispettivament mill-*viral load* ta' qabel il-kura. Kura għal 24 ġimgħa tista' tkun ikkunsidrata f'pazjenti infettati b'

- ġenotip 1 b'*viral load* baxxa (LVL - *low viral load*) ($\leq 800\,000$ IU/mL) fil-linja bażi jew
- ġenotip 4

li jsiru negattivi għall-RNA ta' HCV f'gimgha 4 u jibqgħu negattivi għall-RNA ta' HCV f'gimgha 24. Izda, tul ta' kura totali ta' 24 gimgha jista' jkun assoċjat ma' riskju oghla li l-pazjent jirkadi meta mqabbel ma' tul ta' kura ta' 48 gimgha (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, għandha tiġi kkunsidrata t-tolleranza għal terapija kombinata u fatturi pronjostiċi oħra bħall-grad ta' fibrozi, meta tittiehed deċiżjoni dwar it-tul ta' kura. Tqassir tat-tul tal-kura f'pazjenti b'ġenotip 1 u *viral load* għolja (HVL - *high viral load*) (>800 000 IU/mL) fil-linja bażi li jsiru negattivi għall-RNA ta' HCV f'gimgha 4 u jibqgħu negattivi għall-RNA ta' HCV f'gimgha 24 għandu jiġi kkunsidrat b'aktar kawtela minhabba dejta limitata disponibbli li tissuggerixxi li dan jista' jkollu effett negattiv b'mod sinifikanti fuq ir-rispons viroloġiku sostenut.

Pazjenti infettati b'HCV ġenotip 2 jew 3 li għandhom RNA ta' HCV li jista' jiġi osservat f'gimgha 4, għandhom jirċievu terapija għal 24 gimgha irrispettivament mill-*viral load* ta' qabel il-kura. Kura għal 16-il gimgha biss tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti magħżula infettati b'ġenotip 2 jew 3 b'LVL ($\leq 800\,000$ IU/mL) fil-linja bażi li saru negattivi għal HCV mar-raba' gimgha ta' kura u baqgħu negattivi għal HCV sa gimgha 16. Tul totali ta' 16-il gimgha ta' trattament jista' jiġi assoċjat ma' ċans aktar baxx ta' rispons u ma' riskju oghla ta' rkadar minn tul ta' kura ta' 24 gimgha (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, meta jiġu kkunsidrati devjazzjonijiet mit-tul standard ta' kura ta' 24 gimgha, għandhom jitqiesu t-tolleranza għall-kura kombinata u l-preżenza ta' fatturi kliniċi jew pronjostiċi oħra bħall-grad ta' fibrozi. Tnaqqis fit-tul tal-kura f'pazjenti infettati b'ġenotip 2 jew 3 b'HVL (> 800 000 IU/mL) fil-linja bażi li saru negattivi għal HCV mar-raba' gimgha għandu jiġi kkunsidrat b'aktar attenzjoni minhabba li dan jista' jkollu impatt negattiv sinifikanti fuq ir-rispons viroloġiku sostenut (SVR - *sustained virological response*) (ara Tabella 1).

Dejta disponibbli għall-pazjenti infettati b'ġenotip 5 jew 6 hija limitata; għalhekk, kura kombinata b'1 000/1 200 mg ta' ribavirin għal 48 gimgha hija rakkomandata.

Tabella 1: Dożaġġi rakkomandati għal terapija kombinata għall-pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika

Ġenotip	Doża ta' Pegasys	Doża ta' Ribavirin	Tul
Ġenotip 1 LVL b'RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 gimgha jew 48 gimgha
Ġenotip 1 HVL b'RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 gimgha
Ġenotip 4 b'RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 gimgha jew 48 gimgha
Ġenotip 1 jew 4 mingħajr RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 gimgha
Ġenotip 2 jew 3 mingħajr RVR**	180 mikrogramma	800 mg	24 gimgha
Ġenotip 2 jew 3 LVL b'RVR**	180 mikrogramma	800 mg ^(a)	16-il gimgha ^(a) jew 24 gimgha
Ġenotip 2 jew 3 HVL b'RVR**	180 mikrogramma	800 mg	24 gimgha

*RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservat) f'gimgha 4 u RNA ta' HCV mhux osservat f'gimgha 24;

**RVR = rispons virali rapidu (negattiv għall-RNA ta' HCV) sa gimgha 4

LVL = $\leq 800\,000$ IU/mL; HVL = $> 800\,000$ IU/mL

^(a) Bhalissa mhux ċar jekk doża oghla ta' ribavirin (eż. 1 000/1 200 mg/jum ibbażata fuq il-piż tal-ġisem) twassalx għal rati oghla ta' SVR minn 800 mg/jum, meta l-kura titnaqqas għal 16-il gimgha.

Mhux magħruf l-impatt kliniku finali ta' kura inizjali mqassra ta' 16-il gimgha minflok 24 gimgha, meta wiehed jikkunsidra l-bżonn li tikkura mill-ġdid pazjenti li ma rrispondewx għall-kura u li rkadew.

It-tul rakkomandat ta' monoterapija b'Pegasys huwa ta' 48 gimgha.

Pazjenti adulti b'esperjenza ta' kura

Id-doża rakkomandata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin hija ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' għoti taht il-ġilda. Għall-pazjenti <75 kg u ≥75 kg, għandhom jingħataw 1 000 mg kuljum u 1 200 mg kuljum ta' ribavirin rispettivament, mingħajr kas tal-ġenotip.

Pazjenti li għandhom virus li jista' jiġi osservat f'ġimgħa 12 għandhom iwaqqfu t-terapija. It-tul totali rakkomandat ta' terapija huwa ta' 48 ġimgħa. Jekk pazjenti nfettati b'virus ta' ġenotip 1, li ma rrispondewx għall-kura minn qabel b'peginterferon u ribavirin jiġu kkunsidrati għall-kura, it-tul totali rakkomandat ta' terapija huwa ta' 72 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti infettati b'HIV-HCV fl-istess waqt

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Pegasys, waħdu jew f'taħlita ma' ribavirin, huwa ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa minn taht il-ġilda għal 48 ġimgħa. Għall-pazjenti nfettati b'HCV ġenotip 1, b'piż <75 kg u ≥75 kg, għandhom jingħataw 1 000 mg kuljum u 1 200 mg kuljum ta' ribavirin, rispettivament. Pazjenti nfettati b'ġenotipi ta' HCV, minbarra ġenotip 1, għandhom jirċievu 800 mg kuljum ta' ribavirin. Tul ta' terapija ta' anqas minn 48 ġimgħa ma ġiex studjat biżżejjed.

Tul tat-terapija meta Pegasys jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Pegasys.

Tbassir ta' rispons u ta' nuqqas ta' rispons b'terapija ta' żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin – pazjenti li qatt ma jkunni haddu kura qabel

Rispons viroloġiku bikri sa ġimgħa 12, definit b'ħala tnaqqis ta' 2 log fil-viral load jew livelli ta' RNA ta' HCV li ma jitlejx kien muri b'ħala indikattiv għal rispons sostenut (ara Tabelli 2 u 13).

Tabella 2: Valur imbassar tar-rispons viroloġiku ta' ġimgħa 12 bil-kors ta' dożaġġ rakkomandat waqt terapija kombinata ta' Pegasys f'pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika

Ġenotip	Negattiv			Pożittiv		
	Ebda rispons sa ġimgħa 12	Ebda rispons sostenut	Valur imbassar	Rispons sa ġimgħa 12	Rispons sostenut	Valur imbassar
Ġenotip 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Ġenotip 2 u 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Il-valur negattiv imbassar għal rispons sostenut f'pazjenti kkurati b'monoterapija ta' Pegasys kien ta' 98%.

Valur negattiv imbassar simili kien osservat f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess waqt ta' HIV-HCV ikkurati b'monoterapija ta' Pegasys jew f'taħlita ma' ribavirin (100% (130/130) jew 98% (83/85), rispettivament). Valuri pożittivi mbassra ta' 45% (50/110) u 70% (59/84) kienu osservati f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess waqt ta' HIV-HCV ta' ġenotip 1 u ġenotip 2/3 li kienu qed jirċievu terapija kombinata.

Tbassir ta' rispons u ta' nuqqas ta' rispons b'terapija ta' żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin – pazjenti b'esperjenza ta' kura

F'pazjenti li ma rrispondewx li kienu kkurati mill-ġdid għal 48 jew 72 ġimgħa, soppressjoni tal-virus f'ġimgħa 12 (RNA ta' HCV li ma tistax tiġi osservata definita b'ħala <50 IU/mL) intweriet li hija tbassir għal rispons viroloġiku sostenut. Il-probabbiltajiet li ma jintlaħaqx rispons viroloġiku sostenut b'48 jew 72 ġimgħa ta' kura jekk soppressjoni virali ma nlaħqitx f'ġimgħa 12 kienu ta' 96% (363 minn 380) u 96% (324 minn 339), rispettivament. Il-probabbiltajiet li jintlaħaq rispons viroloġiku sostenut b'48 jew 72 ġimgħa ta' kura jekk tkun intlaħqet soppressjoni virali f'ġimgħa 12 kienu ta' 35% (20 minn 57) u 57% (57 minn 100), rispettivament.

Tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti

Ġenerali

Fejn ikun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi moderati sa severi (kliniċi u/jew fil-laboratorju) tnaqqis inizjali fid-doża għal 135 mikrogramma ġeneralment huwa adegwat għall-pazjenti adulti. F'xi każijiet, tnaqqis fid-doża għal 90 mikrogramma jew 45 mikrogramma huwa neċessarju. Żidiet fid-doża lejn jew għal dik oriġinali jistgħu jiġu kkunsidrati meta r-reazzjoni avversa tonqos (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Ematoloġiċi (ara wkoll Tabella 3)

Għall-adulti, tnaqqis fid-doża huwa rakkomandat jekk l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) huwa 500 sa < 750 ċellula/mm³. Għall-pazjenti b'ANC < 500 ċellula /mm³ il-kura għandha titwaqqaf sakemm il-valuri ta' ANC jerġgħu jitlejgħu għal > 1 000 ċellula/mm³. Meta t-terapija terġa' tibda, għandha tingħata doża ta' 90 mikrogramma ta' Pegasys u l-għadd ta' newtrofili għandu jiġi ssorveljat.

Huwa rakkomandat li d-doża titnaqqas għal 90 mikrogramma jekk in-numru ta' plejtlits huwa 25 000 sa < 50 000 ċellula/mm³. Twaqqif tat-trattament huwa rakkomandat meta l-għadd ta' plejtlits jonqos għal < 25 000 ċellula/mm³.

Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-immaniġġar ta' anemija fl-adulti li tiżviluppa waqt il-kura huma kif ġej: ribavirin għandu jitnaqqas għal 600 milligramma/jum (200 milligramma filgħodu u 400 milligramma filgħaxija) jekk tapplika xi waħda minn dawn li jmiss: (1) pazjent mingħajr mard kardjovaskulari sinifikanti li jkollu tnaqqis fil-livell tal-emoglobina għal < 10 g/dL u ≥ 8.5 g/dL, jew (2) pazjent b'mard kardjovaskulari stabbli li jkollu tnaqqis fil-livell tal-emoglobina b'≥ 2 g/dL waqt kwalunkwe 4 ġimghat ta' kura. Mhux rakkomandat li jerġa' jingħata mill-ġdid id-dożaġġ oriġinali. Ribavirin għandu jitwaqqaf jekk tapplika xi waħda minn dawn li jmiss: (1) pazjent mingħajr mard kardjovaskulari sinifikanti li jkollu tnaqqis ikkonfermat fil-livell tal-emoglobina għal < 8.5 g/dL; (2) pazjent b'mard kardjovaskulari stabbli li jżomm livell ta' emoglobina ta' < 12 g/dL avolja jkun għamel 4 ġimghat fuq doża imnaqqsa. Jekk l-anormalità titranga, ribavirin jista' jerġa' jibda jingħata b'doża ta' 600 milligramma kuljum, li tiġi miżjuda aktar għal 800 milligramma kuljum skont id-diskrezzjoni tat-tabib responsabbli. Mhux rakkomandat li jerġa' jingħata mill-ġdid id-dożaġġ oriġinali.

Tabella 3: Tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti (għal aktar tagħrif ara wkoll il-kitba ta' hawn fuq)

	Naqqas ribavirin għal 600 mg	Waqqaf ribavirin	Naqqas Pegasys għal 135/90/45 mik rogramma	Waqqaf Pegasys	Waqqaf it- terapija kombinata
Għadd Assolut ta' Newtrofili			500 sa < 750 ċellula/mm ³	< 500 ċellula /mm ³	
Għadd ta' Plejtlits			25 000 sa < 50 000 ċellula/mm ³		< 25 000 ċellula /mm ³
Emoglobina - ebda marda kardijaka	< 10 g/dL, u ≥ 8.5 g/dL	< 8.5 g/dL			
Emoglobina - marda kardijaka stabbli	Tnaqqis ≥ 2 g/dL waqt kwalunkwe 4 ġimghat	< 12 g/dL avolja kkurat għal 4 ġimghat b'doża imnaqqsa			

F'każ ta' intolleranza għal ribavirin, għandha titkompla monoterapija b'Pegasys.

Funzjoni tal-fwied

Varjazzjonijiet fl-anormalitajiet tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma komuni f'pazjenti li għandhom CHC. Żidiet fil-livelli tal-ALT 'il fuq mil-linja bażi (BL - *baseline*) dehru f'pazjenti kurati b'Pegasys, inklużi pazjenti b'rispons viroloġiku.

Fi provi kliniċi dwar CHC b'pazjenti adulti, żidiet iżolati fl-ALT ($\geq 10 \times$ l-ogħla limitu tan-normal [ULN], jew $\geq 2 \times$ BL għall-pazjenti li għandhom BL ALT $\geq 10 \times$ ULN) li waqfu mingħajr ebda tibdil fid-doża dehru fi 8 minn 451 pazjent ikkurati b'terapija kombinata. Jekk iż-żieda fl-ALT hija waħda progressiva jew persistenti, id-doża għandha titnaqqas inizjalment għal 135 mikrogramma. Meta żidiet fil-livelli tal-ALT jibqgħu jiżdiedu minkejja tnaqqis fid-doża, jew ikun hemm ukoll żieda fil-livell tal-bilirubina jew evidenza ta' dekompensazzjoni epatika, it-terapija għandha titwaqqaf. (ara sezzjoni 4.4).

Għall-pazjenti b'CHB, żidiet temporanji għoljin hafna fil-livelli ta' ALT li xi drabi jaqbzu b'10x ULN mhumex rari u jistgħu jirriflettu t-tneħħija mis-sistema immuni. Il-kura normalment m'għandhiex tinbeda jekk l-ALT huwa $>10 \times$ ULN. Għandha tingħata konsiderazzjoni għat-tkomplija tal-kura b'sorveljanza aktar frekwenti tal-funzjoni tal-fwied waqt żidiet għoljin hafna ta' ALT. Jekk id-doża ta' Pegasys titnaqqas jew titwaqqaf, it-terapija tista' terġa' titkompla la darba iż-żieda qawwija tibda tbatti (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B u Ċ kronika – pazjenti pedjatriċi

Pegasys huwa kontraindikati fi trabi tat-twelid u tfal żgħar b'età sa 3 snin minhabba l-eċċipjent benzyol alcohol (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti li jibdwu it-trattament qabel jagħlqu t-18-il sena tagħhom għandhom iżommu dożaġġ pedjatriku sakemm titlesta t-terapija.

Il-pożoloġija ta' Pegasys f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq l-Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (BSA). Biex tiġi kkalkulata l-BSA, huwa rakkomandat li tintuża l-ekwazzjoni ta' Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Tul (cm) \times Piz (kg)}{3600}\right)}$$

It-tul ta' terapija rakkomandat huwa ta' 48 ġimgha f'pazjenti b'CHB.

Qabel ma tinbeda terapija għal CHB, livelli ta' ALT fis-serum għoljin b'mod persistenti kellhom jiġu dokumentati. Ir-rata ta' rispons kienet aktar baxxa f'pazjenti mingħajr żieda jew b'żieda minima fil-livell ta' ALT fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1).

It-tul tat-trattament b'Pegasys flimkien ma' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi b'CHC jiddependi fuq il-ġenotip virali. Pazjenti infettati bil-ġenotipi virali 2 jew 3 għandhom jirċievu 24 ġimgha ta' trattament, filwaqt li pazjenti infettati bi kwalunkwe ġenotip ieħor għandhom jirċievu 48 ġimgha ta' terapija. Pazjenti li għad għandhom livelli traċċabbli ta' RNA ta' HCV minkejja 24 ġimgha ta' terapija inizjali, għandhom iwaqqfu t-terapija, peress li mhux probabbli li se jkunu kapaci jilhqo rispons viroloġiku sostenut b'terapija kontinwa.

Għal tfal u adolexxenti b'età minn 3 snin sa 17-il sena b'CHB u li għandhom BSA ta' aktar minn 0.54 m² u għal tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin sa 17-il sena b'CHC u li għandhom BSA ta' aktar minn 0.71 m², id-doži rakkomandati għal Pegasys huma pprovduti fit-Tabella 4.

Tabella 4: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ta' Pegasys għall-pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika u b'epatite Ċ kronika

Firxa tal-Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (BSA) (m ²)		Doża ta' kull ġimgha (mcg)
CHC	CHB	
0.71-0.74	0.54-0.74	65
0.75-1.08		90
1.09-1.51		135
>1.51		180

Għall-pazjenti pedjatriċi, abbażi tal-effetti tossiċi, jistgħu jsiru sa tliet livelli ta' modifikazzjoni fid-doża qabel ma jitqies twaqqif temporanju jew għalkollox tad-doża (ara Tabella 5).

Tabella 5: Rakkomandazzjonijiet ta' modifikazzjoni fid-doża ta' Pegasys f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika jew epatite Ċ kronika

Doża tal-bidu (mcg)	Tnaqqis ta' livell wieħed (mcg)	Tnaqqis ta' żewġ livelli (mcg)	Tnaqqis ta' tliet livelli (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Rakkomandazzjonijiet għal modifikazzjonijiet fid-doża ta' Pegasys minhabba effetti tossiċi fil-popolazzjonijiet pedjatriċi b'CHB u CHC huma ppreżentati fit-Tabella 6.

Tabella 6: Rakkomandazzjonijiet ta' modifikazzjoni fid-doża ta' Pegasys minhabba effetti tossiċi f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika jew epatite Ċ kronika

Effett Tossiku	Modifikazzjoni fid-Doża ta' Pegasys
Newtopenija	500 sa < 750 ċellula/mm ³ : Aġġustament immedjat ta' livell wieħed. 250 sa < 500 ċellula/mm ³ : waqqaf id-doża aġġustament sakemm jintlaħqu ≥ 1 000 ċellula/mm ³ , wara erga' ibda d-doża b'aġġustamenti ta' 2 livelli u ssorvelja. < 250 ċellula/mm ³ (jew newtopenija bid-deni): waqqaf it-trattament għalkollox.
Tromboċitopenija	Plejtli 25 000 sa < 50 000 ċellula/mm ³ : aġġustament ta' 2 livelli. Plejtli < 25 000 ċellula/mm ³ : waqqaf it-trattament għal kollox.
Żieda f'alanine aminotransferase (ALT)	Għal żidiet persistenti jew li qed jiżdiedu ta' ≥ 5 iżda < 10 x ULN, naqqas id-doża b'aġġustament ta' livell wieħed u ssorvelja l-livell ta' ALT kull ġimgħa biex jiġi żgurat li huwa stabbli jew li qed jonqos Għal valuri persistenti ta' ALT ta' ≥ 10 x ULN waqqaf it-trattament għalkollox.

Aġġustament fid-doża f'pazjenti pedjatriċi – terapija b'żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin

Għal tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin sa 17-il sena b'CHC, id-doża rakkomandata ta' ribavirin hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent, b'doża mmirata ta' 15 mg/kg/jum, maqsuma f'żewġ dożi ta' kuljum. Għal tfal u adolexxenti ta' 23 kg jew aktar, skeda ta' doża aġġustata bl-użu ta' pilloli ribavirin 200 mg hija pprovduta fit-Tabella 7. Pazjenti u dawk li jiehdu hsiebhom m'għandhomx jippruvaw jaqsmu l-pilloli ta' 200 mg.

Tabella 7: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ta' ribavirin għall-pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika b'età minn 5 snin sa 17-il sena

Piż tal-ġisem kg (lbs)	Doża ta' kuljum ta' ribavirin (Madwar 15-il mg/kg/jum)	Numru ta' pilloli ta' ribavirin
23 – 33 (51-73)	400 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. pillola waħda x 200 mg P.M.
34 – 46 (75-101)	600 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.
47 – 59 (103-131)	800 mg/jum	2 pilloli x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.
60 – 74 (132-163)	1 000 mg/jum	2 pilloli x 200 mg A.M. 3 pilloli x 200 mg P.M.
≥75 (>165)	1 200 mg/jum	3 pilloli x 200 mg A.M. 3 pilloli x 200 mg P.M.

Huwa importanti li wieħed jinnota li ribavirin m'għandu qatt jingħata bħala monoterapija. Sakemm mhux indikat mod ieħor, l-immaniġġjar tal-effetti tossiċi l-oħra kollha għandu jsejwi r-rakkomandazzjonijiet għall-adulti.

F'pazjenti pedjatriċi, effetti tossiċi assoċjati ma' trattament b'ribavirin, bħal anemija li tidher mat-trattament, se jkunu immaniġġjati permezz ta' tnaqqis fid-doża shiħa. Il-livelli ta' tnaqqis fid-doża huma pprovduti fit-Tabella 8.

Tabella 8: Rakkomandazzjonijiet ta' modifikazzjoni fid-doża ta' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika

Doża shiħa (Madwar 15-il mg/kg/jum)	Modifikazzjoni fid-doża f'pass wieħed (Madwar 7.5 mg/kg/jum)	Numru ta' pilloli ta' ribavirin
400 mg/jum	200 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M.
600 mg/jum	400 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. pillola waħda x 200 mg P.M.
800 mg/jum	400 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. pillola waħda x 200 mg P.M.
1 000 mg/jum	600 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.
1 200 mg/jum	600 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-dożaġġ rakkomandat ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa meta tinbeda terapija b'Pegasys f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża għal pazjenti adulti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliewi. Doża mnaqqsa ta' 135 mcg darba fil-ġimgħa hija rakkomandata f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliewi jew b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2). Irrispettivament mid-doża inizjali jew mil-livell ta' indeboliment tal-kliewi, il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq fid-doża ta' Pegasys matul it-terapija f'każ ta' reazzjonijiet avversi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'ċirrozi kumpensata (eż., Child-Pugh A), Pegasys deher li huwa effettiv u mingħajr periklu. Pegasys ma ġiex evalwat f'pazjenti b'ċirrozi dekompensata (eż., Child-Pugh B jew Ċ jew variċi tal-esofagu li jinfasdu (ara sezzjoni 4.3).

Il-klassifikazzjoni Child-Pugh taqsum il-pazjenti fi gruppi A, B, u Ċ, jew “Hafif”, “Moderat” u “Sever” li jikkorrispondu għall-punteġġ ta’ 5-6, 7-9 u 10-15, rispettivament.

Stima Modifikata

Stima	Grad ta’ anormalità	Punteġġ
Enċefalopatija	Xejn	1
	Grad 1-2	2
	Grad 3-4*	3
Axxite	Assenti	1
	Ftit	2
	Moderat	3
Bilirubina-S (mg/dL)	<2	1
	2.0-3	2
	>3	3
Kejl SI = $\mu\text{mol/L}$	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albumina-S (g/dL)	>3.5	1
	3.5-2.8	2
	<2.8	3
INR	<1.7	1
	1.7-2.3	2
	>2.3	3

*Klassifikazzjoni skont Trey, Burns u Saunders (1966)

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm esperjenza limitata b’Pegasys fit-trattament ta’ pazjenti pedjatriki b’CHC b’età minn 3 sa 5 snin, jew li naqsu milli jiġu trattati b’mod adegwat qabel. M’hemmx *data* dwar pazjenti pedjatriki ko-infettati b’HCV/HIV jew b’indeboliment renali.

Metodu ta’ kif għandu jingħata

Pegasys jingħata taħt il-gilda fl-addome jew fil-koxxa. Esponiment għal Pegasys kien imnaqqas fi studji wara l-ghoti ta’ Pegasys fid-dirgħajn (ara sezzjoni 5.2).

Uża labra u siringa sterili biex tipprepara Pegasys.

Pegasys huwa maħsub għall-ghoti mill-pazjent jew minn min ikun qed jieħu ħsiebu. Kull kunjett għandu jintuża minn persuna waħda biss u huwa għall-użu ta’ darba.

Huwa rakkomandat taħriġ xieraq għal dawk li mhux professjonisti fil-qasam mediku li se jagħtu dan il-prodott mediċinali. L-“Istruzzjonijiet għall-Utent”, ipprovduti fil-kaxxa, għandhom jiġu segwiti b’attenzjoni mill-pazjent.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-alfa interferons, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Epatite awtoimmuni
- Disfunzjoni epatika severa jew ċirrozi dekompensata tal-fwied
- Passat ta’ mard sever tal-qalb eżistenti minn qabel, inkluż mard tal-qalb mhux stabbli jew mhux ikkontrollat fis-sitt xhur ta’ qabel (ara sezzjoni 4.4)
- Pazjenti b’HIV-HCV li għandhom ċirrozi u punteġġ Child-Pugh ta’ ≥ 6 , minbarra jekk ikkawżat biss minn iperbilirubinimja indiretta ikkawżata minn prodotti mediċinali bħal atazanavir u indinavir
- Tahlita ma’ telbivudine (ara sezzjoni 4.5)

- Trabi tat-twelid u tfal żgħar b'età sa 3 snin, minhabba l-eċċipjent benzyl alcohol (ara sezzjoni 4.4 għal benzyl alcohol)
- F'pazjenti pedjatriċi, il-preżenza ta', jew passat ta' kondizzjoni psikjatrika severa, speċjalment depressjoni severa, ħsibijiet ta' suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sistema Nervuża Ċentrali (CNS - *Central Nervous System*) u Psikjatrika: Effetti severi fuq is-CNS, speċjalment depressjoni, ħsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju kienu osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'Pegasys, u anki wara l-waqfien tal-kura prinċipalment waqt il-perjodu ta' segwitu ta' 6 xhur. Effetti oħra tas-CNS inkluż imġieba aggressiva (xi kultant immirata lejn oħrajn bħal ħsibijiet ta' omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali kienu osservati b'alfa interferons. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jitfaċċaw sintomi ta' disturbi psikjatriċi, is-serjeta' potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa trid tittiehed f'konsiderazzjoni mit-tabib li qed jippreskrivi u għandu jiġi kkunsidrat l-bżonn ta' mmaniġġar terapewtiku xieraq. Jekk is-sintomi psikjatriċi jippersistu jew imorru għal aghar, jew jiġi identifikat ħsieb ta' suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'Pegasys titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit b'intervent psikjatriku kif jixraq.

Pazjenti b'kondizzjonijiet psikjatriċi severi eżistenti jew fil-passat: Jekk kura b'Pegasys hija meqjusa neċessarja f'pazjenti b'kondizzjonijiet psikjatriċi severi eżistenti jew fil-passat, din għandha tinbeda biss wara li jiġi żgurat immaniġġar dijanjostiku u terapewtiku individwalizzat xieraq għall-kondizzjoni psikjatrika.

L-użu ta' Pegasys fi tfal u adolexxenti b'kondizzjonijiet psikjatriċi severi eżistenti jew fil-passat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw minn sustanzi: Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi (alkohol, cannabis, eċċ) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew aggravar ta' disturbi psikjatriċi eżistenti meta jiġu kkurati b'alfa interferon. Jekk il-kura b'alfa interferon hija meqjusa neċessarja f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' ko-morbożitajiet psikjatriċi u l-potenzjal ta' użu ta' sustanza oħra għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni u mmaniġġjati b'mod xieraq qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk mehtiegħ, għandu jiġi kkunsidrat trattament inter-dixxiplinarju inkluż fornitur tal-kura tas-saħħa mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li titwaqqaf il-kura. Huwa rakkomandat intervent bikri għad-dehra mill-ġdid jew l-iżvilupp ta' disturbi psikjatriċi u użu ta' sustanzi.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Waqt it-terapija b'Pegasys +/- ribavirin li damet sa 48 ġimgħa f'pazjenti b'età minn 3 snin sa 17-il sena, telf ta' piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jiġi meqjus b'attenzjoni kontra s-sejbiet ta' sigurtà osservati għat-tfal u l-adolexxenti fil-provi kliniċi fuq bażi ta' każ każ (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). Huwa importanti li wiehed jikkunsidra li l-kura b'Pegasys +/- ribavirin wassal għal inibizzjoni tat-tkabbir waqt il-kura, li r-riversibbiltà tagħha hija incerta.

Ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel jew tifla, bħal evidenza ta' progressjoni tal-marda (l-aktar fibrozi), ko-morbożitajiet li jistgħu jinfluwenzaw b'mod negattiv il-progressjoni tal-marda (bħal ko-infezzjoni b'HIV), kif ukoll fatturi pronjożi ta' rispons (għal infezzjoni bl-HBV prinċipalment ġenotip tal-HBV u livelli tal-ALT; għal infezzjoni bl-HCV prinċipalment ġenotip tal-HCV u livelli tal-RNA ta' HCV) (ara sezzjoni 5.1).

Kull meta jkun possibbli it-tifel jew tifla għandhom jiġu kkurati wara t-tkabbir f'daqqa tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Testijiet tal-laboratorju ta' qabel u ta' waqt it-terapija

Qabel ma tinbeda terapija b'Pegasys, huwa rakkomandat li jsiru testijiet ematoloġiċi u bijokimiċi standard tal-laboratorju fil-pazjenti kollha.

Li jmiss jistgħu jiġu meqjusa bħala valuri fil-linja bażi biex tinbeda t-terapija:

- Għadd ta' plejtlits $\geq 90\,000$ ċellula/mm³
- ANC $\geq 1\,500$ ċellula/mm³
- Funzjoni tat-tirojde kkontrollata kif jixraq (TSH u T4)

It-testijiet tad-demem għandhom jiġu ripetuti wara ġimagħtejn u 4 ġimghat u testijiet bijokimiċi għandhom isiru wara 4 ġimghat. Testijiet ohra għandhom isiru perjodikament matul it-terapija (inkluż monitoraġġ tal-glucose).

Fil-provi kliniċi, kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd totali kemm ta' ċelluli bojod tad-demem (WBC - *white blood cell*) kif ukoll fl-ANC, li ssoltu jidhru għall-ewwel darba fl-ewwel ġimagħtejn (2) tal-kura (ara sezzjoni 4.8). Tnaqqis li kompli wara 8 ġimghat ta' terapija ma kienx frekwenti. It-tnaqqis fl-ANC kien riversibbli wara li tnaqqset id-doża jew twaqqfet it-terapija (ara sezzjoni 4.2), lahaq valuri normali wara 8 ġimghat fil-maġġoranza tal-pazjenti u rritorna għal-linja bażi fil-pazjenti kollha wara madwar 16-il ġimgha.

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, li rritornaw għal-livelli ta' qabel il-kura fil-perjodu ta' osservazzjoni ta' wara l-kura (ara sezzjoni 4.8). F'xi każi, jista' jkun meħtieġ tibdil fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

L-okkorrenza ta' anemija (emoglobina <10 g/dL) deheret f'mhux aktar minn 15% tal-pazjenti b'CHC fi provi kliniċi fuq il-kura kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin. Il-frekwenza tiddependi fuq it-tul ta' kemm iddum il-kura u fuq id-doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' żvilupp ta' anemija huwa akbar fil-popolazzjoni femminili.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta Pegasys jingħata ma' sustanzi potenzjalment majelosoppressivi ohrajn.

Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun tal-għadam kienu rappurtati li jseħhu fi żmien 3 sa 7 ġimghat wara l-ġhoti ta' peginterferon u ribavirin flimkien ma' azathioprine. Din il-majelotossicità kienet riversibbli fi żmien 4 sa 6 ġimghat wara l-waqfien tat-terapija antivirali għall-HCV u ta' azathioprine mogħti flimkien u ma reġghetx sehhet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kwalunkwe waħda mill-kura waħedha (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin f'pazjenti b'CHC li fallelw kura minn qabel ma ġiex studjat b'mod adegwat f'pazjenti li waqqfu t-terapija ta' qabel minhabba reazzjonijiet avversi ematoloġiċi. Tobba li qed jikkunsidraw kura mill-ġdid f'dawn il-pazjenti għandhom jiżnu r-riskji u l-benefiċċji b'attenzjoni.

Sistema endokrinarja

Kienu rappurtati anormalitajiet fil-funzjoni tat-tirojde jew irkadar ta' mard tat-tirojde eżistenti minn qabel waqt l-użu ta' alfa interferons, inkluż Pegasys. Qabel ma tinbeda terapija b'Pegasys, il-livelli ta' TSH u T4 għandhom jiġu evalwati. Kura b'Pegasys tista' tinbeda jew titkompli jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-firxa normali b'mezzi farmaċewtiċi. Il-livelli ta' TSH għandhom jiġu determinati matul it-terapija jekk pazjent jiżviluppa sintomi kliniċi konsistenti ma' possibbiltà ta' disfunzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8). Ipoglicemija, iperglicemija u dijabete mellitus kienu osservati b'Pegasys (ara

sezzjoni 4.8). Pazjenti b'dawn il-kondizzjonijiet li ma jistgħux jiġu kkontrollati b'mod effettiv permezz ta' medikazzjoni, m'għandhomx jibdew monoterapija b'Pegasys jew terapija kombinata b'Pegasys/ribavirin. Pazjenti li jiżviluppaw dawn il-kondizzjonijiet waqt il-kura u ma jistgħux jiġu kkontrollati b'medikazzjoni għandom iwaqqfu t-terapija b'Pegasys jew b'Pegasys/ribavirin.

Sistema kardjovaskulari

Pressjoni għolja, aritmija supraventrikolari, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, ugiġh fis-sider u infart mijokardijaku kienu assoċjati ma' terapiji b'alfa interferons, inkluż Pegasys. Huwa rakkomandat li pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi eżistenti minn qabel għandhom jagħmlu elettrokardjogramma qabel ma tinbeda terapija b'Pegasys. Jekk l-istat kardjovaskulari jmur għall-aġar, it-terapija għandha tiġi sospiża jew imwaqqfa. F'pazjenti b'mard kardjovaskulari, l-anemija tista' tirrikjedi tnaqqis fid-doża jew li jitwaqqaf ribavirin (ara sezzjoni 4.2).

Funzjoni tal-fwied

Pegasys għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali ta' dekompensazzjoni epatika waqt il-kura. Żidiet fil-livelli ta' ALT 'il fuq mill-linja bażi deħru f'pazjenti kkurati b'Pegasys, inklużi pazjenti b'rispons virali. Meta ż-żieda fil-livelli ta' ALT tkompli u tkun klinikament sinifikanti, minkejja li titnaqqas id-doża, jew ikun hemm ukoll żieda diretta ta' bilirubina, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

B'differenza minn CHC, f'CHB, irkadar tal-marda waqt it-terapija mhux rari u huwa kkaratterizzat minn żidiet temporanji u potenzjalment sinifikanti fl-ALT fis-serum. Fi provi kliniċi b'Pegasys f'HBV, żidiet konsiderevoli fit-transaminase kienu akkumpanjati minn bidliet żgħar fir-riżultati l-oħra tal-funzjoni tal-fwied u mingħajr evidenza ta' dekompensazzjoni epatika. F'madwar nofs il-każijiet ta' żidiet għoljin ħafna li kienu oġhla minn 10x ULN, id-dożaġġ ta' Pegasys kien imnaqqas jew imwaqqaf sakemm iż-żidiet fit-transaminase tbaxxew, filwaqt li l-bqija tat-terapija tkomplet mingħajr bidla. Sorveljanza aktar frekwenti tal-funzjoni epatika kienet rakkomandata f'kull każ.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva akuta (eż., urtikarja, anġjoedima, bronkokonstrizzjoni, anafilassi) rari kienu osservati matul terapija b'alfa interferons. Jekk dan isehh, it-terapija għandha titwaqqaf u għandha tingħata kura medika xierqa immedjatement. M'hemmx bżonn li titwaqqaf it-terapija f'każ ta' raxx temporanju.

Mard awtoimmuni

L-iżvilupp ta' awto-antikorpi u ta' disturbi awtoimmuni kien irrappurtat waqt kura b'alfa interferons. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' mard awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju oġhla. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' mard awtoimmuni għandhom jiġu evalwati bir-reqqa, u r-riskju-benefiċju li titkompla t-terapija b'interferon għandu jerga' jiġi evalwat (ara wkoll *Sistema endokrinarja* f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

F'pazjenti b'CHC ikkurati b'interferon kienu rrappurtati każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Din is-sindrome hija disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smiġh, il-meningi u l-ġilda. Jekk hemm suspett tas-sindrome VKH, kura antivirali għandha titwaqqaf u għandha tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Deni/infezzjonijiet

Waqt li deni jista' jkun assoċjat ma' sindrome li tixbah lill-influenza rrappurtata b'mod komuni waqt terapija b'interferon, kawżi oħrajn ta' deni persistenti, partikolarment infezzjonijiet serji (ikkawżati minn batterja, virus, jew moffa) għandhom jiġu esklużi, speċjalment f'pazjenti b'newtropsenja. Infezzjonijiet serji (ikkawżati minn batterja, virus, jew moffa) u sepsi kienu rrappurtati waqt kura

b'alfa interferons inkluż Pegasys. Terapija anti-infettiva xierqa għandha tinbeda minnufih u t-twaqqif tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat.

Tibdil okulari

Retinopatija inkluż emorragiji fir-retina, *cotton wool spots*, papilloedima, newropatija ottika u sadd tal-vina jew arterja tar-retina li jistgħu jwasslu għal telf tal-vista kienu rrappurtati f'okkażjonijiet rari b'Pegasys. Il-pazjenti kollha għandhom jagħmlu eżami bażiku tal-ġhajnejn. Kull pazjent li jilmenta bi tnaqqis jew telf tal-vista għandu jagħmel eżami tal-ġhajnejn komplut u fil-pront. Pazjenti adulti u pedjatriċi b'disturbi oftalmoloġiċi eżistenti minn qabel (eż., retinopatija dijabetika jew ipertensiva) għandhom jirċievu perjodikament eżaminazzjonijiet oftalmoloġiċi waqt terapija b'Pegasys. Il-kura b'Pegasys għandha tiegħ f'pazjenti li jiżviluppaw mard oftalmoloġiku ġdid jew jekk il-mard oftalmoloġiku jmur għall-aġġar.

Tibdil pulmonari

Sintomi pulmonari, li jinkludu qtugħ ta' nifs, infiltrati pulmonari, pnemonja, u pulmonite kienu rrappurtati waqt terapija b'Pegasys. F'każ ta' infiltrati pulmonari jew problemi fil-funzjoni pulmonari persistenti jew inspiegabbli, il-kura għandha titwaqqaf.

Disturbi fil-ġilda

L-użu ta' alfa interferons kien assoċjat ma' taħrix jew kien il-kawża ta' psorjasi u sarkojdosi. Pegasys għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'psorjasi u f'każijiet fejn ikun hemm bidu jew aggravar ta' feriti psorjatiċi, it-twaqqif tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat.

Trapjant

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kura b'pegasys u ribavirin ma' ġewx stabiliti f'pazjenti li rċevew trapjant tal-fwied jew trapjanti oħrajn. Rifjut ta' trapjanti tal-fwied u tal-kliwi kienu rrappurtati b'Pegasys, kemm waħdu kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Infezzjoni fl-istess waqt b'HIV-HCV

Jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkunu ser jittiehdu fl-istess waqt mat-terapija ta' HCV għall-ġharfien u l-immaniġġar ta' tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-potenzjal ta' tossiċitajiet li jikkoinċidu ma' Pegasys waħdu jew ma' ribavirin. Fl-istudju NR15961, f'pazjenti kkurati fl-istess hin b'stavudine u b'terapija b'interferon flimkien ma' ribavirin jew mingħajru, l-inċidenza ta' pankreatite u/jew aċidożi lattika kienet ta' 3% (12/398).

Pazjenti ko-infettati b'HIV u li jkunu qed jirċievu Terapija Anti-Retrovirali Attiva Hafna (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) jistgħu ikunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiżdiedu Pegasys u ribavirin ma' terapija HAART (ara l-SmPC ta' ribavirin).

Pazjenti ko-infettati li għandhom ċirrozi avanzata u li qed jirċievu HAART jistgħu jkunu ukoll f'riskju ikbar ta' dekompensazzjoni epatika u possibilmewt jekk jiġu kkurati b'ribavirin flimkien ma' interferons, fosthom Pegasys. Varjabbli tal-linja bażi f'pazjenti ko-infettati li għandhom ċirrozi li jistgħu jkunu assoċjati ma' dekompensazzjoni epatika jinkludu: żieda tal-bilirubin fis-serum, tnaqqis fl-emoglobina, żieda fl-alkaline phosphatase jew tnaqqis fl-ġħadd ta' plejtlits, u kura b'didanosine (ddI).

L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minhabba żieda fir-riskju ta' anemija (ara sezzjoni 4.5).

Waqt il-kura, pazjenti ko-infettati għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għal sinjali u sintomi ta' dekompensazzjoni tal-fwied (inkluż axxite, enċefalopatija, fsada variceali, funzjoni sintetika tal-fwied

indebolita; eż., punteġġ Child-Pugh ta' 7 jew akbar). Il-punteġġ Child-Pugh jista' jiġi affettwat minn fatturi relatati mal-kura (jiġifieri iperbilirubinimja indiretta, albumin imnaqqas) u mhux neċessarjament attribwit għal dekompenzazzjoni tal-fwied. Kura b'Pegasys għandha titwaqqaf minnufih f'pazjenti b'dekompenzazzjoni tal-fwied.

F'pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV, dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà hija disponibbli f'pazjenti b'għadd ta' CD4 inqas minn 200 ċelluli/ μ l. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta' pazjenti b'għadd ta' CD4 baxx.

Disturbi dentali u paradentali

Disturbi dentali u paradentali, li jistgħu jwasslu għal telf ta' snien, kienu rrapportati f'pazjenti li rċewew terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin. Barra minn hekk, waqt kura fit-tul bit-taħtila ta' Pegasys u ribavirin, ħalq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u lill-membrana mukuża tal-ħalq. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbtejn kuljum u jkollhom eżaminazzjonijiet dentali regolari. Barra minn hekk, xi pazjenti jista' jkollhom esperjenza ta' rimettar. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandom jiġu rakkomandati biex ilaħalhu ħalqhom sew wara.

L-użu ta' peginterferon bħala monoterapija ta' manteniment fit-tul (użu mhux approvat)

Fi studju randomised, ikkontrollat fl-Istati Uniti (HALT-C) ta' pazjenti b'HCV bi gradi differenti ta' fibrozi li ma rrispondewx, fejn kienu studjati 3.5 snin ta' kura b'90 mikrogramma/ġimgħa ta' monoterapija ta' Pegasys, ma kien osservat l-ebda tnaqqis sinifikanti fir-rata ta' progressjoni tal-fibrozi jew fl-avvenimenti kliniċi relatati.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi. L-amministrazzjoni ġol-vina ta' benzyl alcohol giet assoċjata ma' avvenimenti avversi serji u l-mewt fi trabi tat-twelid ("*gasping syndrome*"). M'għandux jingħata lill-trabi prematuri jew trabi tat-twelid. Jista' jikkawża reazzjonijiet tossiċi u reazzjonijiet anafilattojdi fi trabi u tfal b'età sa 3 snin.

Volumi għoljin għandhom jintużaw b'kawtela u biss jekk ikun meħtieġ, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliwi minħabba r-riskju ta' akkumulazzjoni u tossiċità (aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*).

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Għoti ta' Pegasys 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat f'irġiel f'saħħithom ma wera l-ebda effett fuq il-profilu farmakokinetiċi ta' mephenytoin, dapsone, debrisoquine u tolbutamide, li jissuggerixxi li Pegasys m'għandu l-ebda effett fuq l-attività metabolika *in vivo* tal-isożimi 3A4, 2C9, 2C19 u 2D6 taċ-ċitokromju P450.

Fl-istess studju, kienet osservata zieda ta' 25% fl-AUC ta' theophylline (markatur tal-attività taċ-ċitokromju P450 1A2), li turi li Pegasys huwa impeditur tal-attività taċ-ċitokromju P450 1A2. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' theophylline għandhom ikunu monitorati u tibdiliet xierqa fid-doża ta' theophylline għandhom isiru għal pazjenti li jieħdu theophylline u Pegasys flimkien. L-interazzjoni bejn theophylline u Pegasys huwa probabli li tkun l-oġġet wara aktar minn 4 ġimgħat ta' terapija b'Pegasys.

Pazjenti nfettati biss b'HCV u pazjenti nfettati biss b'HBV

Fi studju farmakokinetiku ta' 24 pazjent b'HCV li kienu qed jirċievu terapija ta' manteniment ta' methadone fl-istess hin (doża medjana ta' 95 mg; firxa ta' 30 mg sa 150 mg), kura b'Pegasys 180 mikrogramma sc darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat kienet assoċjata ma' livelli medji ta' methadone li kienu 10% sa 15% oġġla mil-linja bażi. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhux magħruf; madanakollu, l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal sinjali u sintomi ta' tossiċità ta' methadone. Ir-riskju ta' titwil ta' QTc għandu jiġi kkunsidrat, speċjalment f'pazjenti fuq doża għolja ta' methadone.

Permezz ta' effett inibitorju fuq inosine monophosphate dehydrogenase, ribavirin jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' azathioprine u possibbilment iwassal għall-akkumulazzjoni ta' 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), li kienet assoċjata ma' majelotossiċità f'pazjenti kkurati b'azathioprine. L-użu ta' peginterferon alfa-2a u ribavirin flimkien ma' azathioprin għandu jiġi evitat. F'każijiet individwali fejn il-benefiċċju tal-ġħoti ta' ribavirin flimkien ma' azathioprine jiġġustifika r-riskju potenzjali, huwa rakkomandat li ssir sorveljanza ematoloġika mill-viċin waqt l-użu flimkien ma' azathioprine biex jiġu identifikati sinjali ta' majelotossiċità, u f'dan il-waqt il-kura b'dawn il-prodotti mediċinali għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Riżultati minn sotto-studji farmakokinetiċi ta' provi piviali ta' fażi III ma wrew l-ebda interazzjoni farmakokinetika ta' lamivudine fuq Pegasys f'pazjenti b'HBV jew bejn Pegasys u ribavirin f'pazjenti b'HCV.

Prova klinika li nvestigat it-taħlita ta' telbivudine 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' ġħoti minn taħt il-ġilda għall-kura ta' HBV, tindika li t-taħlita hija assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' żvilupp ta' newropatija periferali. Il-mekkaniżmu ta' dawn l-avvenimenti mhux magħruf; għalhekk, kura b'telbivudine flimkien ma' interferons oħra (pegilat jew standard) tista' tinvolvi wkoll riskju żejjed. Barra dan, il-benefiċċju tat-taħlita ta' telbivudine ma' interferon alfa (pegilat jew standard) bħalissa mhux stabbilit. Għalhekk, it-taħlita ta' Pegasys ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV

Ma kienet osservata l-ebda evidenza apparenti ta' interazzjoni ta' mediċini f'47 pazjent ko-infettati b'HIV-HCV li temmew substudju farmakokinetiku ta' 12-il ġimgħa li eżamina l-effett ta' ribavirin fuq il-fosforilizzazzjoni intraċellulari ta' uħud mill-inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (lamivudine u zidovudine jew stavudine). Madanakollu, minhabba varjabilità għolja, l-intervalli ta' kunfidenza kienu wiesgħa sew. L-espożizzjoni fil-plażma ta' ribavirin ma deherx li kienet affettwata mill-ġħoti fl-istess hin ta' inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs - *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*).

L-ġħoti ta' ribavirin flimkien ma' didanosine mhux rakkomandat. L-espożizzjoni għal didanosine jew għall-metabolit attiv tiegħu (dideoxyadenosine 5'-triphosphate) tiżdied *in vitro* meta didanosine jingħata flimkien ma' ribavirin. Rapporti ta' insuffiċjenza epatika fatali kif ukoll newropatija periferali, pankreatite, u iperlaktejmija sintomatika/aċidożi lattika kienu rrappurtati bl-użu ta' ribavirin.

Kienet irrappurtata anemija li marret għall-aġġar minhabba ribavirin meta zidovudine huwa parti mill-kors użat għall-kura ta' HIV għalkemm il-mekkaniżmu eżatt għad irid jinstab. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minhabba żieda fir-riskju ta' anemija (ara sezzjoni 4.4). Għandha tingħata konsiderazzjoni għas-sostituzzjoni ta' zidovudine f'kors ta' terapija anti-retrovirali kombinata jekk din tkun diġà stabbilita. Dan ikun importanti b'mod partikolari f'pazjenti b'passat magħruf ta' anemija ikkaġunata minn zidovudine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' peginterferon alfa-2a f'nisa tqal. Studji f'annimali b'interferon alfa-2a urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3) u mhux magħruf r-riskju potenzjali fuq in-nies. Pegasys għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk peginterferon alfa-2a/metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li jkunu qed jitreddgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel ma tinbeda l-kura.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' peginterferon alfa-2a fuq il-fertilità fin-nisa. Kien osservat titwil fiċ-ċiklu mestrwali b'peginterferon alfa-2a f'xadini femminili (ara sezzjoni 5.3).

Użu ma' ribavirin

Effetti teratoġeniċi sinifikanti u/jew effetti embrijoċidi dehru f'kull speċi ta' annimal li kien espost għal ribavirin. Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa waqt it-tqala. Għandu jkun hemm attenzjoni kbira biex ma jkunx hemm tqala ta' pazjenti nisa jew ta' siehba ta' pazjenti rġiel li qed jieħdu Pegasys f'taħlita ma' ribavirin. Pazjenti nisa li jistgħu jinqabdu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 4 xhur wara li tkun intemmet il-kura.

Pazjenti rġiel jew is-sieħba femminili tagħhom iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 7 xhur wara li tkun intemmet il-kura. Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' ribavirin

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pegasys għandu effett zġħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jiżviluppaw sturdament, konfużjoni, nġhas jew għeja għadhom ikunu avżati sabiex jevitaw li jsuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Epatite B kronika f'pazjenti adulti

Fi provi kliniċi ta' 48 ġimgħa ta' trattament u 24 ġimgħa ta' segwitu, il-profil ta' sigurtà ta' Pegasys f'CHB kien simili għal dak osservat f'CHC. Bl-eċċezzjoni tad-deni, il-frekwenza tal-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati kienet inqas sew f'pazjenti b'CHB li kienu ttrattati b'monoterapija ta' Pegasys meta mqabbla ma' pazjenti b'CHC ittrattati b'monoterapija ta' Pegasys (ara Tabella 9). Każijiet avversi sehhew fi 88% tal-pazjenti ttrattati b'Pegasys meta mqabbel ma' 53% tal-pazjenti fil-grupp ta' paragon b'lamivudine, filwaqt li 6% tal-pazjenti ttrattati b'Pegasys u 4% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine kellhom każijiet avversi serji waqt l-istudji. Każijiet avversi jew anormalitajiet tal-laboratorju wasslu għal twaqqif tat-trattament b'Pegasys f'5% tal-pazjenti, filwaqt li anqas minn 1% tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'lamivudine għal dawn ir-raġunijiet. Il-persentaġġ ta' pazjenti b'ċirrozi li waqqfu t-trattament kien simili għal dak tal-popolazzjoni globali f'kull grupp ta' trattament.

Epatite C kronika f'pazjenti adulti

Il-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss b'Pegasys huma simili għal dawk irrappurtati b'interferon alfa-2a (ara Tabella 9). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar

ta' spiss b'Pegasys 180 mikrogramma fil-bicċa l-kbira kienu ħfief għall-moderati fis-severità tagħhom u kienu kkontrollati mingħajr ma kien hemm bżonn li tinbidel id-doża jew li titwaqqaf it-terapija.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti li ma rrispondewx qabel

Globalement, f'pazjenti li ma rrispondewx qabel, il-profil ta' sigurtà ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin kien simili għal dak ta' pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel. Fi prova klinika ta' pazjenti li ma rrispondewx għal interferon alfa-2b pegilat/ribavirin mogħti qabel, li esponiet il-pazjenti għal 48 jew 72 ġimgħa ta' kura, il-frekwenza ta' waqfien minħabba avvenimenti avversi jew anormalitajiet tal-laboratorju kkawżati minn kura ta' Pegasys u kura ta' ribavirin kienet ta' 6% u 7% rispettivament, fil-gruppi ta' 48 ġimgħa u 12% u 13% rispettivament, fil-gruppi ta' 72 ġimgħa. B'mod simili għall-pazjenti b'ċirrozi jew li qed jiżviluppaw ċirrozi, il-frekwenza ta' waqfien minn kura ta' Pegasys u kura ta' ribavirin kienet oġġla fil-gruppi ta' kura ta' 72 ġimgħa (13% u 15%) meta mqabbel mal-gruppi ta' 48 ġimgħa (6% u 6%). Pazjenti li waqfu terapija ta' qabel b'interferon alfa-2b pegilat/ribavirin minħabba tossiċità ematoloġika kienu esklużi minn din il-prova.

Fi prova klinika oħra, pazjenti b'fibrozi avanzata jew ċirrozi li ma rrispondewx (punteġġ Ishak ta' 3 sa 6) u għadd tal-plejtlits fil-linja baxx sa 50 000 ċellula/mm³ kienu kkurati għal 48 ġimgħa. Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju osservati waqt l-ewwel 20 ġimgħa tal-prova kienu jinkludu anemija (26% tal-pazjenti kellhom livell tal-emoglobina ta' <10 g/dL), newtopenija (30% kellhom ANC <750 ċellula/mm³), u tromboċitopenija (13% kellhom għadd tal-plejtlits <50 000 ċellula/mm³) (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjoni fl-istess ħin b'epatite Ċ kronika u b'HIV

F'pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV, il-profil ta' reazzjonijiet avversi kliniċi rrapportati għal Pegasys, waħdu jew f'taħlita ma' ribavirin, kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti infettati biss b'HCV. Għall-pazjenti b'HIV-HCV li qed jirċievu terapija kombinata b'Pegasys u ribavirin kienu rrapportati effetti mhux mixtieqa oħra f' $\geq 1\%$ sa $\leq 2\%$ tal-pazjenti: iperlatticiċidemija/aċidożi lattika, influwenza, pnemonja, nuqqas ta' stabbiltà emozzjonali, apatija, tinnitus, uġiġħ fil-faringi u l-laringi, kelite, lipodistrofija miksuba u kromaturja. Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-ewwel 4 ġimgħat mingħajr tnaqqis fil-persentaġġ taċ-ċelluli CD4+. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kien riversibbli hekk kif tnaqqset id-doża jew twaqqfet it-terapija. L-użu ta' Pegasys ma kellu l-ebda impatt negattiv li seta' jiġi osservat fuq il-kontroll tal-viremija ta' HIV waqt it-terapija jew waqt segwitu. Dejta limitata dwar is-sigurtà hija disponibbli f'pazjenti ko-infettati b'għadd ta' ċelluli CD4+ ta' <200/ μ l.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 9 hija sommarju tal-effetti mhux mixtieqa rrapportati b'monoterapija ta' Pegasys f'pazjenti adulti b'CHB jew CHC u b'Pegasys f'taħlita flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'CHC. Effetti mhux mixtieqa rrapportati fi studji kliniċi huma miġbura skont il-frekwenza kif ġej: 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 ($<1/10\ 000$). Għal rapporti spontani ta' effetti mhux mixtieqa minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 9: Effetti mhux mixtieqa rrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqeghid fis-suq b'monoterapija b'PegasyS ghal CHB jew CHC jew flimkien ma' ribavirin għall-pazjenti b'CHC

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Bronkite, infezzjoni tas-sistema respiratorja ta' fuq, kandidjażi fil-halq, herpes simplex, infezzjonijiet mill-moffa, virali u mill-batterja	Pnewmonja, infezzjoni tal-ġilda	Endokardite, otite esterna		Sepsi
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Neoplażma epatika			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, anemija, limfadenopatiġja		Panċitopenija	Anemija aplastika	Aplasija pura taċ-ċelluli l-homor
Disturbi fis-sistema immuni			Sarkoċdożi, tirojdite	Anafilassi, lupus erythematosus sistemika, artrite rewmatojda	Purpura tromboċitopenika idjopatika jew trombotika	Rifjut ta' trapjant tal-fwied u tal-kliewi, il-marda Vogt-Koyanagi-Harada
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu	Dijabete	Ketoaċidożi dijabetika		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija		Deidratazzjoni			
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni*, ansjetà, insomnja*	Aggressjoni, tibdil fil-burdata, disturbi emozzjonali, nervi, tnaqqis fil-libido	Ħsibijiet ta' suwiċidju, alluċinazzjonijiet	Suwiċidju, disturb psikotiku		Manija, disturbi bipolari, ħsibijiet ta' omiċidju
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras, sturdament*, tfixkil fil-konċentrazzjoni	Sinkope, emigranja, indeboliment fil-memorja, debbulizza, ipoestesija, iperestesija, parestesija, tregħid, disturb fit-togħma, inkubi, nġhas	Newropatiġja periferali	Koma, konvulżjonijiet, paralisi fil-wiċċ		Iskemija ċerebrali

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi fl-ġhajnejn		Vista imċajpra, uġiġh fl-ġhajn, infjammazzjon i fl-ġhajn, gżeroftalmja	Emorraġija fir-retina	Newropatija ottika, papilledima, disturb vaskulari fir-retina, retinopatija, ulċera fil-korneja	Telf tal-vista	Distakk seruż tar-retina, Newrite ottika
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertigo, uġiġh fil-widna	Telf tas-smiġh			
Disturbi fil-qalb		Takikardija, edima periferali, palpitazzjonijiet		Infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomijopati ja, anġina, aritmija, fibrillazzjoni atrijali, perikardite, takikardija supraventrikolari		
Disturbi vaskulari		Fwawar	Pressjoni għolja	Emorraġija ċerebrali, vaskulite		Iskemija periferali
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtuġh ta' nifs, soġhla	Qtuġh ta' nifs meta tithabat, epistassi, nażofaringite, kongestjoni fis-sinus, kongestjoni tal-imnieher, rinite, uġiġh fil-ġriżmejn	Tharhir	Pnewmonite interstizjali inkluż riżultat fatali, emboliżmu pulmonari		Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun [§]
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea*, tqalligh*, uġiġh addominali*	Rimettar, dispepsja, disfagġja, ulċeri fil-halq, ħanek inixxi d-demmi, infjammazzjon i tal-ilsien, stomatite, gass, halq xott	Telf ta' demmi gastrointestinali	Ulċera peptika, pankreatite		Kolite iskemika, pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Il-fwied mjaħdimx normali	Insuffiċjenza epatika, kolaġite, fwied xaħmi		

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja, dermatite, ħakk, ġilda xotta	Psorjasi urtikarja, ekżema, raxx, żieda fl-ġharaq, disturb fil-ġilda, reazzjoni ta' fotosensittività, tghereq hafna matul il-lejl			Sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide, angjoedima, eritema multiforme	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijaġġja, artralġja	Uġiġh fid-dahar, artrite, indebboliment tal-muskoli, uġiġh fl-ġhadam, uġiġh fl-ġhonq, uġiġh muskolu-skelettriku, buġhawwieġ fil-muskoli		Mijosite		Rabdomijolisi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				Insuffiċjenza tal-kliwi		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Impotenza				
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, roġħda*, uġiġh*, astenja, għeja, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, irritabilità*	Uġiġh fis-sider, mard li jixbaħ l-influwenza, thossok ma tiflaħx, letargija, fwawar, ġhatx				
Ivestigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż				
Korrimient, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				Doża eċċessiva tas-sustanza		

* Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) f'pazjenti b'CHB kkurati b'monoterapija ta' Pegasys

§ Tikketta tal-klassi għall-prodotti li fihom interferon, ara taht Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun

Każijiet ta' pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun (PAH – *pulmonary arterial hypertension*) kienu rrappurtati bi prodotti li fihom interferon alfa, b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal PAH (bħal pressjoni portali għolja, infezzjoni bl-HIV, ċirrozi). Avvenimenti kienu rrappurtati f'diversi hinijiet, tipikament diversi xhur wara li nbdiel il-kura b'interferon alfa.

Riżultati tal-laboratorju

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali: żieda fl-ALT, żieda fil-bilirubina, disturbi fl-elettroliti (ipokalmija, ipokalcimija, ipofosfatimija), iperglicemija, ipoglicemija u żieda fit-trigliceridi (ara sezzjoni 4.4). Kemm b'Pegasys bħala monoterapija, kif ukoll b'terapija kombinata ma' ribavirin, sa 2% mill-pazjenti kellhom żieda fil-livelli tal-ALT li wasslet għal bidla fid-doża jew għall-waqfien tal-kura.

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-valuri ematoloġiċi (lewkopenija, newtrogenija, limfopenija, tromboċitopenija u emoglobina), li ġeneralment marru għall-aħjar b'bidla fid-doża, u reġġu lura għal-livelli ta' qabel bdiet il-kura fi żmien 4-8 ġimgħat wara li waqfet it-terapija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Newtrogenija moderata (ANC: $0.749 - 0.5 \times 10^9/L$) u severa (ANC: $< 0.5 \times 10^9/L$) kienet osservata rispettivament f'24% (216/887) u f'5% (41/887) tal-pazjenti li rċewu Pegasys 180 mikrogramma u ribavirin 1 000/1 200 milligramma għal 48 ġimgħa.

Anti-korpi kontra interferon

1-5% tal-pazjenti kkurati b'Pegasys żviluppaw anti-korpi newtralizzanti kontra interferon. Bħal b'interferoni oħra, kienet osservata incidenza oġġla ta' anti-korpi newtralizzanti f'CHB. Madanakollu, dan ma kienx ikkorrelat ma' nuqqas ta' rispons terapewtiku fl-ebda marda.

Funzjoni tat-tirojde

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' anormalitajiet ta' sinifikanza klinika fir-riżultati tal-laboratorju tat-tirojde li kellhom bżonn intervent kliniku (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenzi osservati (4.9%) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Pegasys/ribavirin (NV15801) huma simili għal dawk osservati b'interferoni oħrajn.

Riżultati tal-laboratorju f'pazjenti infettati b'HIV-HCV fl-istess waqt

Għalkemm tossicitajiet ematoloġiċi ta' newtrogenija, tromboċitopenija u anemija sehhew aktar ta' spiss f'pazjenti b'HIV-HCV, il-maġġoranza setgħu jiġu kkontrollati permezz ta' modifikazzjoni tad-doża u l-użu ta' fatturi tat-tkabbir u f'każijiet rari biss kien mehtieg waqfien bikri tal-kura. Tnaqqis fil-livelli ta' ANC taht 500 ċellula/mm³ kien osservat fi 13% u fi 11% tal-pazjenti li rċewu Pegasys waħdu jew f'terapija kombinata, rispettivament. Tnaqqis fil-plejtlits taht 50 000 ċellula/mm³ kien osservat f'10% u fi 8% tal-pazjenti li rċewu Pegasys waħdu jew f'terapija kombinata, rispettivament. Anemija (emoglobina $< 10g/dL$) kienet irrappurtata f'7% u f'14% tal-pazjenti kkurati b'Pegasys waħdu jew f'terapija kombinata, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Epatite B kronika

Fi prova klinika (YV25718) b'111-il pazjent pedjatriku (età minn 3 snin sa 17-il sena) ittrattati b'Pegasys għal 48 ġimgħa, il-profil ta' sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat f'adulti b'CHB u f'pazjenti pedjatriċi b'CHC.

Il-bidliet medji mil-linja bażi fit-tul u l-piż għall-punteggi Z tal-età f'Ġimgħa 48 tat-trattament fl-istudju YV25718 kienu -0.07 u -0.21 (n=108 u n= 106 rispettivament) għall-pazjenti ttrattati b'Pegasys meta mqabbla ma' -0.01 u -0.08 (n=47 kull wiehied) f'pazjenti mhux ittrattati. F'Ġimgħa 48 ta' trattament b'Pegasys, kien osservat tnaqqis fil-perċentili tat-tul jew tal-piż ta' aktar minn 15-il perċentili fuq il-kurvi tat-tkabbir normattiv f'6% tal-pazjenti għat-tul u fi 13% tal-pazjenti għall-piż, filwaqt li fil-grupp mhux ittrattat dan sehh fi 2% tal-pazjenti għat-tul u f'9% tal-pazjenti għall-piż. L-irkupru fit-tkabbir wara t-trattament kien osservat fil-maġġoranza tal-pazjenti fi studji ta' segwitu għal żmien qasir (81% sa sentejn) u fit-tul (82% sa 5 snin).

Fi prova klinika b'114-il pazjent pedjatriku (età minn 5 snin sa 17-il sena) ikkurati b'Pegasys wahdu jew flimkien ma' ribavirin (ara sezzjoni 5.1), modifikazzjonijiet fid-doża kienu meħtieġa f'madwar terz tal-pazjenti, l-aktar komuni minhabba newtrogenija u anemija. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriki kien simili għal dak osservat fl-adulti. Fl-istudju pedjatriku, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin għal perjodu sa 48 ġimgħa kienu marda li tixbaħ lill-influenza (91%), uġiġħ ta' ras (64%), disturb gastro-intestinali (56%), u reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (45%). Lista sħiħa ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati f'dan il-grupp ta' kura (n=55) hija pprovduta f'Tabella 10. Seba' pazjenti li rċewew kura kombinata ta' Pegasys u ribavirin għal 48 ġimgħa waqqfu t-terapija għal raġunijiet ta' sigurtà (depressjoni, valutazzjoni psikjatrika mhux normali, telf temporanju tal-vista, tnixxija mir-retina, iperglicemija, dijabete mellitus tip 1, u anemija). Il-biċċa l-kbira tar-rezzjonijiet avversi rrappurtati fl-istudju kienu ħfief jew moderati fis-severità tagħhom. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrappurtati f'żewġ pazjenti fil-grupp ta' terapija kombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin (iperglicemija u tneħħija tal-marrara).

F'pazjenti pedjatriki kien osservat inibizzjoni tat-tkabbir (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti pedjatriki ttrattati b'terapija kkombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin urew ittardjar fiż-żidiet fil-piż u t-tul wara 48 ġimgħa ta' terapija meta mqabbel mal-linja bażi. Il-perċentili tal-'piż għall-età' u t-'tul għall-età' tal-pazjent tal-popolazzjoni normattiva naqsu matul it-trattament. Fi tmiem is-segwitu ta' sentejn wara t-trattament, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu reġġhu lura għall-perċentili normattivi tal-kurva tat-tkabbir għall-piż u t-tul fil-linja bażi (il-perċentili tal-piż medju kien ta' 64% fil-linja bażi u 60% sentejn wara t-trattament; il-perċentili tat-tul medju kien ta' 54% fil-linja bażi u 56% sentejn wara t-trattament). Fit-tmiem tat-trattament, 43% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-perċentili tal-piż ta' 15-il perċentili jew aktar, u 25% (13 minn 53) kellhom tnaqqis fil-perċentili tat-tul ta' 15-il perċentili jew aktar fuq il-kurvi tat-tkabbir normattivi. Sentejn wara t-trattament, 16% (6 minn 38) tal-pazjenti baqgħu 15-il perċentili jew aktar taħt il-kurva tal-piż fil-linja bażi tagħhom u 11% (4 minn 38) baqgħu 15-il perċentili jew aktar taħt il-kurva tat-tul fil-linja bażi tagħhom.

55% (21 minn 38) tal-individwi li temmew l-istudju oriġinali rreġistraw fil-programm ta' segwitu fit-tul li jestendi sa 6 snin wara t-trattament. L-istudju wera li l-irkupru fit-tkabbir ta' wara t-trattament sentejn wara li ntemm it-trattament kien miżmum sa 6 snin wara li ntemm it-trattament. Għal ftit individwi li kienu aktar minn 15-il perċentili taħt il-kurva tat-tul tagħhom fil-linja bażi sentejn wara li ntemm it-trattament, reġġhu lura għall-perċentili ta' tul li jaqblu mal-linja bażi 6 snin wara li ntemm it-trattament jew kien identifikat fattur kawżali mhux relatat mat-trattament. L-ammont ta' dejta disponibbli mhux biżżejjed biex wieħed jikkonkludi li inibizzjoni tat-tkabbir ikkawżata minn esponiment għal Pegasys hija dejjem reversibbli.

Tabella 10: Reazzjonijiet avversi rrappurtati fost pazjenti pedjatriċi infettati b’HCV u assenjati għal Pegasys flimkien ma’ ribavirin fi studju NV17424

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Mononukleosī infettiva, faringite kkawżata minn streptokokki, influwenza, gastroenterite virali, kandidjasi, gastroenterite, axxess f’ sinna, hordeolum, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, nażofaringite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Iperglicēmija, dijabete mellitus tip 1
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta’ rqađ	Depressjoni, ansjetà, alluċinazzjonijiet, mgiba mhux normali, aggressjoni, rabja, disturb ta’ nuqqas ta’ attenzjoni/attività żejda
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta’ ras	Sturdament, disturb fl-attenzjoni, emigranja
Disturbi fl-ġhajnejn		Telf temporanju tal-vista, nixxija mir-retina, indeboliment tal-vista, irritazzjoni fl-ġhajn, uġiġħ fl-ġhajn, ħakk fl-ġhajn
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Uġiġħ fil-widnejn
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Qtuġħ ta’ nifs, epistassi
Disturbi gastro-intestinali	Disturb gastro-intestinali	Uġiġħ fil-parti ta’ fuq tal-addome, stomatite, tqalligh, stomatite bl-afta, disturb orali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta’ taħt il-ġilda	Raxx, ħakk, alopeċja	Wiċċ minfuh, infafet ikkawżati mill-medicina
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Uġiġħ muskolu-skeletriku	Uġiġħ ta’ dahar, uġiġħ fl-estremittajiet
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Disurja, inkontinenza, disturb fl-apparat tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Nixxija mill-vaġina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta’ mnejn jingħata	Marda li tixbah l-influwenza, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, irritabilità, għeja	Deni, ematoma fis-sit fejn ittaqbet il-vina, uġiġħ
Investigazzjonijiet		Valutazzjoni psikjatrika mhux normali
Proċeduri kirurġiċi u mediċi		Tneħħija ta’ sinna, tneħħija tal-marrara
Ċirkustanzi soċjali		Problema fl-edukazzjoni

Valuri tal-laboratorju

Tnaqqis fl-emoglobina, newtrofili, plejtlits jew žieda fl-ALT jistgħu jeħtieġu tnaqqis fid-doża jew twaqqif permanenti mill-kura (ara sezzjoni 4.2). Il-biċċa l-kbira tal-anormalitajiet tal-laboratorju nnutat matul il-prova klinika reġġħu lura għal-livelli fil-linja bażi fi żmien qasir wara t-twaqqif tal-kura.

Rappurtar ta’ reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi li jvarjaw minn żewġ injezzjonijiet fi ġranet konsekuttivi (minflok interval ta' ġimgħa) sa injezzjonijiet ta' darba kuljum għal ġimgħa waħda (jiġifieri, 1 260 mikrogramma/ġimgħa) kienu rrappurtati. L-ebda minn dawn il-pazjenti ma kellhom sintomi mhux tas-soltu, serji jew li tellfu l-kura. Doži sa 540 u 630 mikrogramma fil-ġimgħa kienu mogħtija fi provi kliniċi f'kazijiet ta' karċinoma taċ-ċelluli renali u lewkimja majelogenika kronika, rispettivament. Tossiċitajiet li llimitaw id-doża kienu għeja, livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied, newtropenija u tromboċitopenija, konsistenti ma' terapija b'interferon.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, interferoni, Kodiċi ATC: L03AB11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-konjugazzjoni tar-reagent PEG (bis-monomethoxypolyethylene glycol) ma' interferon alfa-2a jiffirma interferon alfa-2a pegilat (Pegasys). Pegasys *in vitro* għandu l-attivitajiet antivirali u antiproliferattivi li huma karatteristiċi ta' interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a huwa kkonjugat ma' bis-[monomethoxy polyethylene glycol] fi grad ta' sostituzzjoni ta' *mole* waħda ta' polymer/*mole* ta' proteina. Il-piż molekulari medju huwa ta' madwar 60 000 li minnu l-parti tal-proteina tikkostitwixxi madwar 20 000.

Effetti farmakodinamiċi

Il-livelli ta' RNA ta' HCV jonqsu b'mod bi-fażiku f'pazjenti b'epatite Ċ li kellhom rispons għal-kura b'180 mikrogramma Pegasys. L-ewwel fażi tat-tnaqqis issehh bejn 24 sa 36 siegħa wara l-ewwel doża ta' Pegasys u hija segwita mit-tieni fażi ta' tnaqqis li tkompli fir-raba' sa 16-il ġimgħa f'pazjenti li jilhq rispons sostenut. Ribavirin ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-kinetiċi virali tal-bidu fl-ewwel 4 sa 6 ġimgħat f'pazjenti li kienu kkurati bit-tahlita ta' ribavirin u interferon alfa-2a pegilat jew interferon alfa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Epatite B kronika

Tbassir tar-rispons

Metaanalizi fil-livell tal-pazjenti ta' 9 studji kliniċi dwar Pegasys (n=1 423) f'pazjenti b'CHB pożittivi għal HBeAg u negattivi għal HBeAg uriet li l-livelli ta' HBsAg u tad-DNA ta' HBV f'Ġimgħa 12 tat-trattament, ibassru r-riżultat finali tat-trattament f'Ġimgħa 24 wara t-trattament f'ċerti ġenotipi. Karatteristiċi ta' kif jaħdmu dawn il-bijomarkaturi huma pprezentati fit-Tabella 11. Ma jista' jiġi identifikat l-ebda bijomarkatur wieħed b'*cut-off* biex jiġu ottimizzati l-karatteristiċi tat-tħaddim kollha (valur ta' tbassir negattiv [NPV - *negative predictive value*], sensitività, speċifità) u karatteristiċi prattiċi (semplicità, konvenjenza). Konsiderazzjoni għat-twaqqif bikri tat-trattament għandha tkun evalwata fil-kuntest ta' sitwazzjoni klinika partikolari.

Għall-pazjenti pożittivi għal HBeAg b'infezzjoni bil-ġenotip B u Ċ tal-HBV, HbsAg ta' > 20 000 IU/mL jew DNA ta' HBV ta' > 8 log₁₀ IU/mL f'Ġimgħa 12 wara bidu tat-trattament huwa assoċjat ma' probabbiltà għolja ta' falliment biex tintlaħaq serokonverżjoni ta' HBeAg u DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL f'Ġimgħa 24 wara t-trattament (NPV ta' > 90%). Għal ġenotip A u D tal-HBV, id-daqs tas-sottogrupp ma kienx biżżejjed biex jiġi analizzat.

Għall-pazjenti negattivi għal HBeAg b'infezzjoni bil-ġenotip D tal-HBV, HBsAg ta' > 20 000 IU/mL jew DNA ta' HBV ta' > 6.5 log₁₀ IU/mL f'Ġimgħa 12 wara bidu tat-trattament huma assoċjati ma' probabbiltà għolja ta' falliment biex tintlaħaq DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL u normalizzazzjoni tal-ALT f'Ġimgħa 24 wara t-trattament. Id-daqs tas-sottogrupp tal-ġenotip A tal-HBV ma kienx biżżejjed biex jiġi analizzat. Ma jista' jiġi identifikat l-ebda bijomarkatur bi prestazzjoni aċċettabbli għall-pazjenti negattivi għal HBeAg b'infezzjoni bil-ġenotip B jew Ċ tal-HBV.

Jistgħu jiġu kkunsidrati bijomarkaturi oħra waqt it-trattament ippubblikati li jwassru r-riżultat finali ta' trattament b'Pegasys.

Tabella 11: Prestazzjoni ta' bijomarkaturi individwali f'Ġimgħa 12 tat-terapija f'pazjenti b'CHB pożittivi għal HBeAg u negattivi għal HBeAg skont il-ġenotip

Ġenotip	Cut-off (IU/mL)	NPV	Sensittività	Speċificità
Pożittivi għal HBeAg^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0.93	0.96	0.23
	DNA ta' HBV > 8 log ₁₀	0.90	0.94	0.26
Ċ	HBsAg > 20 000	0.96	0.97	0.22
	DNA ta' HBV > 8 log ₁₀	0.98	0.98	0.19
Negattivi għal HBeAg^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0.91	0.94	0.16
	DNA ta' HBV > 6.5 log ₁₀	1.00	1.00	0.11

NPV= valur ta' tbassir negattiv (*negative predictive value*); Sensittività = % ta' daww kollha li rrispondew li ma jissodisfawx ir-regola ta' waqfien (*stopping rule*); Speċificità = % ta' daww kollha li ma rrispondewx li jissodisfaw ir-regola ta' waqfien (a) Rispons għat-trattament għall-pazjenti pożittivi għal HBeAg kien definit bħala serokonverżjoni ta' HBeAg (definit bħala telf ta' HBeAg u preżenza ta' anti-HBe) + DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL 6 xhur wara t-trattament u rispons għat-trattament ta' pazjenti negattivi għal HBeAg kien definit bħala DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL + normalizzazzjoni tal-ALT 6 xhur wara t-trattament.

Il-provi kliniċi kollha rrekltaw pazjenti b'CHB li kellhom replikazzjoni virali attiva mkejila b'DNA ta' HBV, livelli għolja ta' ALT u bijopsija tal-fwied konsistenti ma' epatite kronika. Studju WV16240 irrekluta pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg, waqt li studju WV16241 irrekluta pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal anti-HBe. Fiż-żewġ studji t-tul ta' kura kien ta' 48 ġimgħa, b'24 ġimgħa ta' segwitu bla kura. Iż-żewġ studji qabblu Pegasys u placebo vs Pegasys u lamivudine vs lamivudine waħdu. Pazjenti ko-infettati b'HBV-HIV ma kienux inkluzi f'dawn il-provi kliniċi.

Ir-rati ta' rispons fl-aħħar tal-perjodu ta' segwitu għaž-żewġ studji huma ppreżentati f'Tabella 12. Fl-istudju WV16240, il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu s-serokonverżjoni ta' HBeAg u DNA ta' HBV taħt 10⁵ kopja/mL. Fl-istudju WV16241, il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu normalizzazzjoni ta' ALT u DNA ta' HBV taħt 2 x 10⁴ kopja/mL. DNA ta' HBV kienet imkejila b'Analizi COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limitu ta' kemm jista' jiġi mkejil ta' 200 kopja/mL).

Total ta' 283/1 351 (21%) tal-pazjenti kellhom fibrozi avanzata jew ċirrozi, 85/1 351 (6%) kellhom ċirrozi. Ma kienx hemm differenza fir-rata ta' rispons bejn dawn il-pazjenti u daww mingħajr fibrozi avanzata jew ċirrozi.

Tabella 12: Risponsi seroloġiċi, viroloġiċi u bijokimiċi f'epatite B kronika

	Pożittivi għal HBeAg Studju WV16240			Negattivi għal HBeAg / pożittivi għal anti-HBe Studju WV16241		
Parametru ta' Rispons	Pegasys 180 mcg & Plaċebo (N=271)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg & Plaċebo (N=177)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
Serokonverżjoni ta' HBeAg	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Rispons ta' DNA ta' HBV*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalizzazzjoni ta' ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Serokonverżjoni ta' HBsAg	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* Għall-pazjenti pożittivi għal HBeAg: DNA ta' HBV < 10⁵ kopji/mL

Għall-pazjenti negattivi għal HBeAg/pożittivi għal anti-HBe: DNA ta' HBV < 2 x 10⁴ kopji/mL

valur p (vs. lamivudine) ≤ 0.01 (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat)

Ir-rispons istoloġiku kien simili tul it-tliet gruppi ta' kura f'kull studju; madanakollu, pazjenti li wrew rispons sostenut 24 ġimgħa wara t-tmiem tal-kura kienu sinifikatament aktar probabbli li juru wkoll titjib istoloġiku.

Il-pazjenti kollha li temmew l-istudji ta' fażi III setgħu jidhlu fl-istudju ta' segwitu fit-tul (WV16866). Fost il-pazjenti mill-istudju WV16240, li rċewew monoterapija ta' Pegasys u li daħlu fl-istudju ta' segwitu fit-tul, ir-rata ta' serokonverżjoni sostenuta ta' HBeAg, 12-il xahar wara t-tmiem tat-terapija kienet ta' 48% (73/153). F'pazjenti li rċewew monoterapija ta' Pegasys fl-istudju WV16241, ir-rata ta' rispons ta' DNA ta' HBV u n-normalizzazzjoni ta' ALT 12-il xahar wara t-tmiem tal-kura kienu 42% (41/97) u 59% (58/99), rispettivament.

Epatite Ċ kronika

Tbassir tar-rispons

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2, f' Tabella 2.

Rispons għad-doża fil-monoterapija

Meta imqabbel direttament ma' 90 mikrogramma, id-doża ta' 180 mikrogramma kienet assoċjata ma' rispons viroloġiku sostenut akbar f'pazjenti b'ċirrozi, iżda fi studju b'pazjenti mhux ċirrotiċi b'doża ta' 135 mikrogramma u 180 mikrogramma r-riżultati miksuba kienu simili hafna.

Provi kliniċi konfermatorji f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura qabel

Fil-provi kliniċi kollha, iddaħhlu pazjenti li qatt ma ħadu interferon qabel u li kienu konfermati li jsofru minn CHC mil-livelli mkejla fis-serum ta' RNA ta' HCV, livelli elevati ta' ALT (bl-eċċezzjoni ta' studju NR16071) u minn bijopsija tal-fwied konsistenti ma' epatite kronika. Fl-istudju NV15495 ħadu sehem speċifikament pazjenti b'dijanosi istoloġika ta' ċirrozi (bejn wiehied u ieħor 80%) jew transizzjoni għal ċirrozi (bejn wiehied u ieħor 20%). Pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV biss kienu inklużi fl-istudju NR15961 (ara Tabella 21). Dawn il-pazjenti kellhom marda tal-HIV stabbli u l-għadd medju taċ-ċelluli T CD4 kien ta' madwar 500 ċellula/μL.

F'pazjenti infettati biss b'HCV u pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV, għall-korsijiet ta' kura, tul tat-terapija u riżultat tal-istudju ara Tabelli 13, 14, 15 u Tabella 21, rispettivament. Rispons viroloġiku kien definit b'ħala livell ta' RNA ta' HCV li ma jistax jitkejjel, kif imkejjel bit-test COBAS AMPLICOR™ HCV, verżjoni 2.0 (limitu tal-kejl ta' 100 kopja/mL ekwivalenti għal 50 Unitajiet

Internazzjonali/mL) u rispons sostenut li deher bhala kampjun negattiv wiehed madwar 6 xhur wara t-tmiem tat-terapija.

Tabella 13: Rispons viroloġiku f'pazjenti b'CHC

	Monoterapija b'Pegasys				Terapija kombinata b'Pegasys		
	mhux ċirrotiċi u ċirrotiċi		ċirrotiċi		mhux ċirrotiċi u ċirrotiċi		
	Studju NV15496 + NV15497 + NV15801		Studju NV15495		Studju NV15942	Studju NV15801	
	Pegasys 180 mcg (N=701) 48 ġimgħa	Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU u 3 MIU (N=478) 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg (N=87) 48 ġimgħa	Interferon alfa-2a 3 MIU (N=88) 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg (N=436) 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg (N=453) 48 ġimgħa	Interferon alfa-2b 3 MIU u Ribavirin 1 000/1 200 mg (N=444) 48 ġimgħa
Rispons fl-Aħħar tal-Kura	55-69%	22-28%	44%	14%	68%	69%	52%
Rispons Sostenut Globali	28-39%	11-19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* CI ta' 95% għad-differenza: 11% sa 33% valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.001

** CI ta' 95% għad-differenza: 3% sa 16% valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.003

Ir-rispons viroloġiku ta' pazjenti infettati biss b'HCV ikkurati b'terapija kkombinata ta' Pegasys u ribavirin f'relazzjoni mal-ġenotip u l-*viral load* ta' qabel il-kura u f'relazzjoni mal-ġenotip, il-*viral load* ta' qabel il-kura u rispons viroloġiku rapidu f'ġimgħa 4 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 14 u f'Tabella 15, rispettivament. Ir-riżultati tal-istudju NV15942 jipprovdu r-raġunijiet wara l-għażla tal-korsijiet ta' kura rakkomandati skont il-ġenotip, il-*viral load* fil-linja bażi u r-rispons viroloġiku f'ġimgħa 4 (ara Tabelli 1, 14 u 15).

Id-differenza bejn il-korsijiet ta' kura ġeneralment ma kienetx influwenzata mill-preżenza/assenza ta' ċirrożi; għalhekk, ir-rakkomandazzjonijiet ta' kura għall-ġenotip 1, 2 jew 3 huma indipendenti minn din il-karatteristika tal-linja bażi.

Tabella 14: Rispons viroloġiku sostenut ibbażat fuq il-ġenotip u l-viral load ta' qabel il-kura wara terapija kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin f'pazjenti b'CHC

	Studju NV15942				Studju NV15801	
	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 800 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 800 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Interferon alfa-2b 3 MIU u Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa
Ġenotip 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
<i>Viral load</i> baxxa	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
<i>Viral load</i> għolja	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Ġenotip 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
<i>Viral load</i> baxxa	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
<i>Viral load</i> għolja	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Ġenotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL; *Viral load* għolja = $> 800\,000$ IU/mL

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 ġ vs. Pegasys 180 mcg & ribavirin 800 mg, 48 ġ: *Odds Ratio* (CI ta' 95%) = 1.52 (1.07 sa 2.17) Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.020

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 ġ vs. Pegasys 180 mcg & ribavirin 1 000/1 200 mg, 24 ġ: *Odds Ratio* (CI ta' 95%) = 2.12 (1.30 sa 3.46) Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.002

Il-possibbiltà li jiġi kkunsidrat tnaqqis fit-tul tal-kura għal 24 ġimgħa f'pazjenti b'ġenotip 1 u 4 kienet studjata bbażata fuq rispons viroloġiku rapidu sostenut osservat f'pazjenti b'rispons viroloġiku rapidu f'ġimgħa 4 fl-istudji NV15942 u ML17131 (ara Tabella 15).

Tabella 15: Rispons viroloġiku sostenut ibbażat fuq rispons virali rapidu f'ġimgħa 4 f'pazjenti b'CHC ta' ġenotip 1 u 4 wara terapija kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin

	Studju NV15942		Studju ML17131
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa
Ġenotip 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
<i>Viral load</i> baxxa	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
<i>Viral load</i> għolja	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Ġenotip 1 mhux RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
<i>Viral load</i> baxxa	27% (12/44)	50% (31/62)	-
<i>Viral load</i> għolja	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Ġenotip 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Ġenotip 4 mhux RVR	(3/6)	(4/6)	-

Viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL; *Viral load* għolja = $> 800\,000$ IU/mL

RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservata) f'ġimgħa 4 u RNA ta' HCV mhux osservata f'ġimgħa 24

Għalkemm limitata, id-dejta tindika li tqassir tal-kura għal 24 ġimgħa jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar li wiehed jirkadi (ara Tabella 16).

Tabella 16: Irkadar tar-rispons viroloġiku fit-tmiem tal-kura għall-popolazzjoni ta' rispons viroloġiku rapidu

	Studju NV15942		Studju NV15801
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa
Ġenotip 1 RVR	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
<i>Viral load</i> baxxa	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
<i>Viral load</i> għolja	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
Ġenotip 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Il-possibbiltà li t-tul tal-kura jiġi mqassar għal 16-il ġimgħa f'pazjenti b'ġenotip 2 jew 3 kienet eżaminata fuq il-bażi tar-rispons viroloġiku sostenut osservat f'pazjenti b'rispons viroloġiku mgħagħġel sa ġimgħa 4 fi studju NV17317 (ara Tabella 17).

Fi studju NV17317 f'pazjenti infetti b'ġenotip virali 2 jew 3, il-pazjenti kollha rċewew Pegasys 180 mcg sc qw u doża ta' ribavirin ta' 800 mg u kienu randomised għall-kura ta' 16 jew 24 ġimgħa. Kura totali għal 16-il ġimgħa wasslet għal rispons virali sostenut aktar baxx (65%) minn kura għal 24 ġimgħa (76%) ($p < 0.0001$).

Ir-rispons virali sostenut miksub b'16-il ġimgħa ta' kura u b'24 ġimgħa ta' kura kien eżaminat ukoll f'analizi retrospettiv ta' sottogrupp ta' pazjenti li kienu negattivi għall-RNA ta' HCV sa ġimgħa 4 u li kellhom LVL fil-linja bażi (ara Tabella 17).

Tabella 17: Rispons viroloġiku sostenut totali u bbażat fuq rispons virali rapidu mar-raba' ġimgħa għall-ġenotip 2 jew 3 wara terapija kombinata ta' Pegasys b'ribavirin f'pazjenti b'CHC

Studju NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 16-il ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 24 ġimgħa	Differenza fil-kura [CI ta' 95%]	valur p
Ġenotip 2 jew 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10.6% [-15.5%; -0.06%]	P<0.0001
Ġenotip 2 jew 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8.2% [-12.8%; -3.7%]	P=0.0006
<i>Viral load</i> baxxa	89% (147/166)	94% (141/150)	-5.4% [-12%; 0.9%]	P=0.11
<i>Viral load</i> għolja	78% (231/295)	88% (229/260)	-9.7% [-15.9%; -3.6%]	P=0.002

Viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL; Viral load għolja = $> 800\,000$ IU/mL

RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservata) f'ġimgħa 4

Bħalissa mhux ċar jekk doża oghla ta' ribavirin (eż. 1 000/1 200 mg/jum ibbażata fuq il-piż tal-ġisem) twassalx għall-rati oghla ta' SVR minn 800 mg/jum, meta l-kura titnaqqas għal 16-il ġimgħa.

Id-dejta tindika li tqassir tal-kura għal 16-il ġimgħa huwa assoċjat ma' riskju oghla ta' rkadar (ara Tabella 18).

Tabella 18: Irkadar tar-rispons viroloġiku wara t-tmiem tal-kura f'pazjenti b'ġenotip 2 jew 3 b'rispons virali rapidu

	Studju NV17317			
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 16-il ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 24 ġimgħa	Differenza fil-kura [CI ta' 95%]	valur p
Ġenotip 2 jew 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5.2%; 13.6%]	P<0.0001
<i>Viral load baxxa</i>	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0.6%; 10.3%]	P=0.04
<i>Viral load għolja</i>	20% (57/284)	9% (21/245)	11.5% [5.6%; 17.4%]	P=0.0002

Viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL; Viral load għolja = $> 800\,000$ IU/mL

RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservata) f'ġimgħa 4

L-effikaċja superjuri ta' Pegasys meta mqabbla ma' dik ta' interferon alfa-2a dehret anki bħala rispons istoloġiku, inkluż pazjenti b'ċirrozi u/jew ko-infezzjoni b'HIV-HCV.

Pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika li ma rrispondewx għall-kura ta' qabel

Fl-istudju MV17150, pazjenti li ma kinux irrispondew għal terapija ta' qabel b'interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin kienu randomised għal erba' kuri differenti:

- Pegasys 360 mcg/ġimgħa għal 12-il ġimgħa, segwit minn 180 mcg/ġimgħa għal 60 ġimgħa ohra
- Pegasys 360 mcg/ġimgħa għal 12-il ġimgħa, segwit minn 180 mcg/ġimgħa għal 36 ġimgħa ohra
- Pegasys 180 mcg/ġimgħa għal 72 ġimgħa
- Pegasys 180 mcg/ġimgħa għal 48 ġimgħa

Il-pazjenti kollha rċevew ribavirin (1 000 jew 1 200 mg/jum) flimkien ma' Pegasys. Il-gruppi ta' kura kollha kellhom perjodu ta' segwitu ta' 24 ġimgħa bla kura.

Analizi ta' regressjoni multipla u analizi miġbura ta' gruppi li vvalutaw l-influenza tat-tul tal-kura u l-użu ta' dożaġġ ta' induzzjoni identifikaw b'mod ċar tul ta' kura ta' 72 ġimgħa bħala l-induttur prinċipali biex jintlaħaq rispons viroloġiku sostenut. Differenzi fir-rispons viroloġiku sostenut (SVR) ibbażati fuq it-tul tal-kura, demografiċi u l-aħjar risponsi għall-kura ta' qabel huma mnizzla f'Tabella 19.

Tabella 19: Rispons viroloġiku (VR) f'ġimgha 12 u rispons viroloġiku sostenut (SVR) f'pazjenti b'rispons viroloġiku f'ġimgha 12 wara kura b'terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin f'dawk li ma rrispondewx għal peginterferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin.

Studju MV17150			
	Pegasys 360/180 jew 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 jew 48 ġimgha (N = 942) Pazjenti b' VR f'Ġimgha 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 jew 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 ġimgha (N = 473) SVR f'Pazjenti b' VR f'Ġimgha 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 jew 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgha (N = 469) SVR f'Pazjenti b' VR f'Ġimgha 12^b (N = 57)
Globali			
Viral load baxxa	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Viral load għolja	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Ġenotip 1/4			
Viral load baxxa	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Viral load għolja	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Ġenotip 2/3			
Viral load baxxa	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Viral load għolja	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Stat ta' Ċirrozi			
Ċirrozi	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bla ċirrozi	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
L-Aħjar Rispons waqt Kura ta' Qabel			
Tnaqqis ta' $\geq 2\log_{10}$ f'RNA ta' HCV	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
Tnaqqis ta' $< 2\log_{10}$ f'RNA ta' HCV	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
L-aħjar rispons ta' qabel nieqes	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Viral load għolja = $> 800\,000$ IU/mL, viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL.

^a Pazjenti li laħqu soppressjoni virali (RNA ta' HCV li ma tistax tiġi osservata, < 50 IU/mL) f'ġimgha 12 kienu kkunsidrati li għandhom rispons viroloġiku f'ġimgha 12. Pazjenti li kellhom riżultati ta' RNA ta' HCV nieqsa f'ġimgha 12 kienu esklużi mill-analiżi.

^b Pazjenti li laħqu soppressjoni virali f'ġimgha 12 iżda li kellhom riżultati ta' RNA ta' HCV nieqsa fl-aħħar tas-segwitu kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

Fl-istudju HALT-C, pazjenti b'CHC u b'fibrozi avanzata jew ċirrozi li ma rrispondewx għall-kura ta' qabel b'interferon alfa jew interferon alfa pegilat bħala monoterapija jew f'terapija kombinata ma' ribavirin kienu kkurati b'Pegasys 180 mcg/ġimgha u ribavirin 1 000/1 200 mg kuljum. Pazjenti li laħqu livelli ta' RNA ta' HCV li ma kinux osservati wara 20 ġimgha ta' kura baqgħu fuq terapija kombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin għal total ta' 48 ġimgha u wara kienu segwiti għal 24 ġimgha wara t-tmiem tal-kura. Il-probabbiltà ta' rispons viroloġiku sostenut varjat skont il-kors tal-kura ta' qabel; ara Tabella 20.

Tabella 20: Rispons viroloġiku sostenut f'HALT-C skont il-kors ta' kura ta' qabel fil-popolazzjoni li ma rrispondewx

Kura ta' Qabel	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa
Interferon	27% (70/255)
Interferon pegilat	34% (13/38)
Interferon flimkien ma' ribavirin	13% (90/692)
Interferon pegilat flimkien ma' ribavirin	11% (7/61)

Pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV

Ir-risponsi viroloġiċi ta' pazjenti kkurati b'Pegasys wahdu u b'terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin f'relazzjoni mal-ġenotip u l-viral load ta' qabel il-kura għall-pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV huma miġbura fil-qosor f'Tabella 21 hawn isfel.

Tabella 21: Rispons viroloġiku sostenut ibbażat fuq il-ġenotip u l-viral load ta' qabel il-kura wara terapija kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin f'pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV

Studju NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIU & Ribavirin 800 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Placebo 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 48 ġimgħa
Pazjenti kollha	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Ġenotip 1 Viral load baxxa Viral load għolja	7% (12/171) 19% (8/42) 3% (4/129)	14% (24/175) 38% (17/45) 5% (7/130)	29% (51/176) 61% (28/46) 18% (23/130)
Ġenotip 2-3 Viral load baxxa Viral load għolja	20% (18/89) 27% (8/30) 17% (10/59)	36% (32/90) 38% (9/24) 35% (23/66)	62% (59/95) 61% (17/28) 63% (42/67)

Viral load baxxa = $\leq 800\ 000$ IU/mL; Viral load għolja = $> 800\ 000$ IU/mL

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800mg:

Odds Ratio (CI ta' 95%) = 5.40 (3.42 sa 8.54), Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = < 0.0001

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mcg:

Odds Ratio (-CI ta' 95%) = 2.89 (1.93 sa 4.32), Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = < 0.0001

* Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mcg:

Odds Ratio (CI ta' 95%) = 0.53 (0.33 sa 0.85), Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = < 0.0084

Studju sussegwenti (NV18209) f'pazjenti ko-infettati bil-ġenotip 1 ta' HCV u HIV qabbel il-kura bl-użu ta' Pegasys 180 mcg/ġimgħa flimkien ma' ribavirin 800 mg jew 1 000 mg (< 75 kg)/1 200 mg (≥ 75 kg) kuljum għal 48 ġimgħa. L-istudju ma kienx mghammar biex tiġi kkunsidrata l-effikaċja. Il-profil tas-sigurtà fiż-żewġ gruppi ta' ribavirin kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' kura kombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin u bl-eċċezzjoni ta' zieda żgħira fl-anemija fil-grupp tad-doża għolja ta' ribavirin, ma tawx indikazzjoni ta' xi differenzi rilevanti.

Pazjenti b'HCV li għandhom ALT normali

Fl-istudju NR16071, pazjenti b'HCV b'valuri ta' ALT normali kienu randomised biex jirċievu Pegasys 180 mikrogramma/ġimgħa u ribavirin 800 milligramma/jum għal 24 jew 48 ġimgħa segwit minn perjodu ta' segwitu ta' 24 ġimgħa mingħajr kura jew bla kura għal 72 ġimgħa. SVRs irrappurtati fil-gruppi ta' kura ta' dan l-istudju kienu simili għall-gruppi ta' kura korrispondenti mill-istudju NV15942.

Epatite B kronika

Studju YV25718 twettaq f'pazjenti pedjatriki li ma kinux ittrattati qabel b'età minn 3 snin sa 17-il sena (51% < 12-il sena) b'CHB pozzittiva għal HBeAg u ALT > ULN iżda < 10 x ULN fiż-żewġ kampjuni tad-demmi meħuda ≥ 14-il jum minn xulxin matul is-6 xhur qabel l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju. Pazjenti b'cirrozi ma kinux irregistrati f'dan l-istudju. Total ta' 151 pazjent mingħajr fibrozi avanzata kienu randomised 2:1 għal Pegasys (grupp A, n=101) jew kontroll mingħajr trattament (grupp B, n=50), rispettivament. Pazjenti b'fibrozi avanzata kienu assenjati għal trattament b'Pegasys (grupp Ċ, n=10). Pazjenti fi gruppi A u Ċ (n=111) kienu ttrattati b'Pegasys darba fil-gimgha għal 48 gimgha skont il-kategoriji tal-BSA, filwaqt li pazjenti fi grupp B ġew osservati għal perjodu ta' 48 gimgha (perjodu prinċipali ta' osservazzjoni). Pazjenti fi grupp B kellhom l-għażla li jaqilbu għal trattament b'Pegasys wara Ġimgha 48 tal-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 24 gimgha wara t-trattament (gruppi A u Ċ), jew sa wara l-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni (grupp B). Wara l-vista ta' segwitu ta' Ġimgha 24, pazjenti minn grupp A, B u Ċ dahlu fil-perjodu ta' segwitu fit-tul (li dam għal 5 snin wara t-tmiem tat-trattament). Rati ta' rispons fi gruppi A u B fl-aħħar ta' 24 gimgha ta' segwitu huma pprezentati f'Tabella 22. Rispons tal-effikaċja fi grupp Ċ għal trattament b'Pegasys kien konformi ma' dak osservat fi grupp A. Għall-pazjenti pedjatriki, l-effikaċja ma gietx stabbilita f'ġenotipi tal-HBV minbarra l-ġenotipi A-D.

Tabella 22: Risponsi seroloġiċi, viroloġiċi u bijokimiċi f'pazjenti pedjatriki b'CHB

	Grupp A (Trattament b'Pegasys) (N=101)	Grupp B** Mhux ittrattati (N=50)	Odds Ratio (CI ta' 95%)	Valur p
Serokonverżjoni ta' HBeAg	25.7%	6.0%	5.4 (1.5 – 19.2)	0.0043 ¹
DNA ta' HBV < 20 000 IU/mL*	33.7%	4.0%	12.2 (2.9 – 108.3)	<0.0001 ²
DNA ta' HBV < 2 000 IU/mL	28.7%	2.0%	19.7 (3.0 – 822.2)	<0.0001 ²
Normalizzazzjoni ta' ALT	51.5%	12.0%	7.8 (2.9 – 24.1)	<0.0001 ²
Serokonverżjoni ta' HBsAg	7.9%	0.0%	-	0.0528 ²
Telf ta' HBsAg	8.9%	0.0%	-	0.0300 ²

* Simili għal punt finali ta' DNA ta' HBV < 10⁵ kopji/mL. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: DNA ta' HBV (IU/mL) = DNA ta' HBV (kopji/mL) / 5.26)

** Pazjenti li qalbu għal trattament b'Pegasys wara l-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni u qabel Ġimgha 24 ta' segwitu kienu magħduda bħala li ma rrispondewx.

¹ Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel, stratifikat skont il-ġenotip (A vs. mhux A) u ALT fil-linja bażi (< 5 × ULN u ≥ 5 × ULN)

² Test Eżatt ta' Fisher

Ir-rata ta' rispons ta' serokonverżjoni ta' HBeAg kienet aktar baxxa f'pazjenti bil-ġenotip D tal-HBV, anke f'pazjenti minn bl-ebda żieda sa b'żieda minima fil-livell tal-ALT fil-linja bażi (ara Tabella 23).

Tabella 23: Rati (%) ta' serokonverżjoni ta' HBeAg skont il-ġenotip tal-HBV u l-livelli tal-ALT fil-linja bażi

	Grupp A (Trattament b'Pegasys) (N=101)	Grupp B** Mhux ittrattati (N=50)	Odds Ratio (CI ta' 95%)
Ġenotip A tal-HBV	3/9 (33.3%)	1/3 (33.3%)	1.0 (0.04,78.4)
B	7/21 (33.3%)	0/6 (0.0%)	-
C	13/34 (38.2%)	1/23 (4.3%)	13.62 (1.7,604.5)
D*	3/31 (9.7%)	1/18 (5.6%)	1.8 (0.1,101.2)
Iehor	0/6 (0.0%)	0/0	-
ALT <1xULN	0/7 (0.0%)	0/5 (0.0%)	-
>=1xULN - <1.5xULN	2/22 (9.1%)	0/8 (0.0%)	-
>=1.5xULN - <2xULN	7/19 (36.8%)	0/11 (0.0%)	-
>=2xULN - <5xULN	15/43 (34.9%)	1/17 (5.9%)	8.6 (1.1,383.0)
>=5xULN - <10xULN	2/8 (25.0%)	2/9 (22.2%)	1.2 (0.06,20.7)
>=10xULN	0/2 (0.0%)	0/0	-

* Sottogrupp ta' pazjenti bil-ġenotip D kellhom proporzjon oghla b' ALT fil-linja bażi < 1.5x ULN (13/31) meta mqabbel ma' gruppi ta' ġenotip iehor (16/70).

** Pazjenti li qalbu għal trattament b'Pegasys wara l-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni u qabel Ġimgha 24 ta' segwitu kienu maghduda bhala li ma rrispondewx.

Analizi esploratorja bbażata fuq dejta limitata turi li pazjenti pedjatriċi bi tnaqqis ikbar fid-DNA ta' HBV f'Ġimgha 12 tat-terapija kienu aktar probabbli li jiksbu serokonverżjoni ta' HBeAg f'Ġimgha 24 tas-segwitu (Tabella 24).

Tabella 24: Rati (%) ta' serokonverżjoni ta' HBeAg skont it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV mil-linja bażi sa Ġimgha 12 tat-trattament b'Pegasys f'pazjenti pedjatriċi

	Rati ta' serokonverżjoni ta' HBeAg	Skont it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV (IU/mL) mil-linja bażi sa ġimgha 12		
		Tnaqqis ta' <1 log ₁₀	Tnaqqis ta' 1 - <2 log ₁₀	Tnaqqis ta' ≥2 log ₁₀
Il-ġenotipi kollha (N=101)				
Persuna b'rispons	26/101 (25.7 %)	6/44 (13.6 %)	5/24 (20.8 %)	15/30 (50.0 %)
Ġenotip A (N=9)				
Persuna b'rispons	3/9 (33.3 %)	0/6 (0.0 %)	2/2 (100.0 %)	1/1 (100.0 %)
Ġenotip B (N=21)				
Persuna b'rispons	7/21 (33.3 %)	1/6 (16.7 %)	1/5 (20.0 %)	5/10 (50.0 %)
Ġenotip C (N=34)				
Persuna b'rispons	13/34 (38.2 %)	3/10 (30.0 %)	2/12 (16.7 %)	8/12 (66.7 %)
Ġenotip D (N=31)				
Persuna b'rispons	3/31 (9.7 %)	2/20 (10.0 %)	0/5 (0.0 %)	1/5 (20.0 %)

Epatite Ċ kronika

Fl-istudju CHIPS sponsorjat mill-investigatur (Studju Pedjatriku Internazzjonali dwar l-Epatite Ċ Kronika), 65 tfal u adolexxenti (6-18-il sena) b'infezzjoni kronika ta' HCV kienu kkurati b'Pegasys 100 mcg/m² sc darba fil-ġimgħa u b'ribavirin 15 mg/kg/jum għal 24 ġimgħa (ġenotipi 2 u 3) jew għal 48 ġimgħa (ġenotipi l-oħra kollha). Tagħrif preliminari u limitat dwar is-sigurtà ma juri l-ebda bidla ovvja mill-profil ta' sigurtà magħruf tat-taħlita f'adulti b'infezzjoni kronika ta' HCV, iżda, b'mod importanti, l-impatt potenzjali fuq it-tkabbir ma kienx irrappurtat. Riżultati tal-effikaċja kienu simili għal dawk irrappurtati fl-adulti.

Fl-istudju NV17424 (PEDS-C), pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu kura qabel b'età minn 5 snin sa 17-il sena (55% b'età <12-il sena) b'CHC ikkumpensata u b'RNA ta' HCV li setgħet tiġi osservata kienu kkurati b'Pegasys 180 mcg x BSA/1.73 m² darba fil-ġimgħa għal 48 ġimgħa flimkien ma' jew mingħajr ribavirin 15 mg/kg/jum. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 55 pazjent irċewew kura kombinata tal-bidu ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin, li fosthom 51% kienu nisa, 82% kienu Kawkażi, u 82% kienu infettati b'HCV ġenotip 1. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju għal dawn il-pazjenti huma miġbura fil-qosor f'Tabella 25.

Tabella 25: Rispons viroloġiku sostenut fl-istudju NV17424

	Pegasys 180 mcg x BSA/1.73 m² + Ribavirin 15 mg/kg (N=55)*
Il-ġenotipi kollha ta' HCV**	29 (53%)
HCV ġenotip 1	21/45 (47%)
HCV ta' ġenotip 2 u 3	8/10 (80%)

*Riżultati jindikaw RNA ta' HCV li ma jistax jiġi osservat definit bħala RNA ta' HCV inqas minn 50 IU/mL 24 ġimgħa wara l-kura bl-użu tat-test AMPLICOR HCV v2.

**Tul ta' kura pprogrammat kien ta' 48 ġimgħa indipendentament mill-ġenotip

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara injezzjoni waħda minn taħt il-ġilda ta' Pegasys 180 mikrogramma f'individwi f'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' peginterferon alfa-2a jistgħu jibdwu jitkejlu fi żmien 3 sa 6 sigħat. Fi żmien 24 siegħa tintlaħaq, madwar 80% tal-konċentrazzjoni massima fis-serum. L-assorbiment ta' Pegasys jinżamm, b'konċentrazzjonijiet massimi fis-serum jintlaħqu 72 sa 96 siegħa wara li tingħata d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' Pegasys hija ta' 84% u hija simili għal dik osservata b'interferon alfa-2a.

Distribuzzjoni

Peginterferon alfa-2a jinstab l-aktar fid-demmi u fil-fluwidu extracellulari kif jidher mill-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_d) ta' 6 sa 14-il litru fil-bnedmin wara li jingħata fil-vini. Minn studji tal-bilanċ tal-piż, distribuzzjoni fit-tessuti u awtoradjuluminografija tal-ġisem kollu li saru fil-firien, peginterferon alfa-2a jinfirx fil-fwied, kliewi u fil-mudullun tal-ghadam minbarra li huwa konċentrat ħafna fid-demmi.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' Pegasys m'huwiex karatterizzat kompletament; iżda, studji li saru fil-far jindikaw li l-kilwa hija l-organu prinċipali involuta fit-tneħħija ta' materjal radjutikkettat.

Eliminazzjoni

Fil-bniedem, it-tnehhija sistemika ta' peginterferon alfa-2a hija madwar 100 darba aktar baxxa minn dik ta' interferon alfa-2a li jiġi prodott fil-ġisem. Wara għoti fil-vini, il-*half life* terminali ta' peginterferon alfa-2a f'individwi f'saħħithom hija madwar 60 sa 80 siegħa mqabbel ma' valuri ta' 3 sa 4 sigħat għall-interferon normali. Il-*half life* terminali hija itwal wara li jingħata minn taħt il-ġilda b'valur medju ta' 160 siegħa (84 sa 353 siegħa). Il-*half life* terminali tista' ma tkunx qed tirrifletti biss il-fażi tal-eliminazzjoni tas-sustanza, iżda tista' tirrifletti wkoll l-assorbiment sostenut ta' Pegasys.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Żidiet fl-espożizzjoni għal Pegasys proporzjonali mad-doża huma osservati f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'epatite B jew C kronika wara doża ta' darba fil-ġimgħa.

F'pazjenti b'CHB jew CHC, il-konċentrazzjonijiet ta' peginterferon alfa-2a fis-serum jakkumulaw b'2 sa 3 darbiet aktar wara li ngħataw doża darba fil-ġimgħa għal 6 sa 8 ġimgħat meta mqabbla ma' figuri ta' doża waħda. M'hemmx aktar akkumulazzjoni wara 8 ġimgħat b'doži ta' darba fil-ġimgħa. Il-proporzjon bejn il-massimu u l-minimu wara 48 ġimgħa ta' kura huwa ta' madwar 1.5 sa 2. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' Peginterferon alfa-2a jibqgħu l-istess għal ġimgħa shiħa (168 siegħa).

Pazjenti b'indeboliment renali

Prova klinika evalwat 50 pazjent b'CHC b'indeboliment moderat (tnehhija tal-krejinina 30 sa 50 mL/min) jew sever (tnehhija tal-krejinina inqas minn 30 mL/min) tal-kliewi, jew b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD - *end stage renal disease*) li kienu jeħtieġu emodjalisi (HD - *hemodialysis*) kronika. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li kienu qed jirċievu Pegasys 180 mcg darba fil-ġimgħa urew esponimenti fil-plażma għal peginterferon alfa-2a simili meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li kienu qed jirċievu Pegasys 180 mcg darba fil-ġimgħa urew esponiment għal peginterferon alfa-2a oġġla b'60% minn pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, għalhekk, f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija rakkomandata doża mnaqqsata ta' Pegasys 135 mcg darba fil-ġimgħa. Fi 13-il pazjent b'ESRD li kienu jeħtieġu HD kronika, l-għoti ta' Pegasys 135 mcg darba fil-ġimgħa wasslet għal esponiment għal peginterferon alfa-2a inqas b'34% minn f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Madankollu, diversi studji indipendenti wrew li d-doża ta' 135 mcg hija sikura, effikaċi u ttollerata tajjeb, f'pazjenti b'ESRD (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Il-farmakokinetika ta' Pegasys wara injezzjoni waħda minn taħt il-ġilda kienu komparabbli bejn individwi maskili u femminili f'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' Pegasys kienet ikkaratterizzata f'pazjenti pedjatriċi b'CHB (YV25718), kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi b'CHC (NR16141), bl-użu tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Fiż-żewġ studji, it-tnehhija apparenti u l-volum ta' distribuzzjoni apparenti ta' Pegasys kienu relatati b'mod lineari mad-daqs tal-ġisem, jiġifieri l-BSA (NR16141) jew il-piż tal-ġisem (YV25718).

Mill-istudju YV25718, total ta' 31 pazjent pedjatriku b'e'tà minn 3 snin sa 17-il sena b'CHB ipparteċipaw fis-sottostudju tal-PK u rċewew Pegasys skont kors ta' dożaġġ tal-kategorija tal-BSA. Abbażi tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, l-esponiment medju (AUC) matul l-intervall tad-dożaġġ għal kull kategorija ta' BSA kien komparabbli ma' dak osservat f'pazjenti adulti li jirċievu dożaġġ ta' 180 mcg.

Mill-istudju NR16141, 14-il tifel u tifla b'età minn sentejn sa 8 snin b'CHC irċewew monoterapija ta' Pegasys f'doża ta': 180 mcg x BSA tat-tifel/tifla/1.73 m². Il-mudell tal-PK żviluppat minn dan l-istudju juri influwenza lineari tal-BSA fuq it-tnehhija apparenti tal-medicina fil-firxa ta' età studjata. Għalhekk, aktar ma tkun baxxa l-BSA tat-tifel/tifla, aktar tkun baxxa it-tnehhija tal-medicina u l-esponiment li jirriżulta ikun aktar għoli. L-esponiment medju (AUC) matul l-intervall ta' dożaġġ huwa mbassar b'hala 25% sa 70% oghla minn dak osservat f'adulti li jirċievu 180 mcg ta' dożaġġ fiss.

Anzjani

F'individwi li għandhom aktar minn 62 sena, l-assorbiment ta' Pegasys wara injezzjoni waħda minn taht il-ġilda ta' 180 mikrogramma kien ritardat iżda baqgħa l-istess meta mqabbel ma' dak f'pazjenti f'saħħithom iżgħar (t_{mas} ta' 115-il siegħa vs. 82 siegħa, anzjani ta' aktar minn 62 sena vs. iżgħar, rispettivament). L-AUC kienet kemmxejn oghla (1 663 vs. 1 295 ng·h/mL) iżda l-konċentrazzjonijiet massimi (9.1 vs. 10.3 ng/mL) kienu simili f'individwi li għandhom aktar minn 62 sena. M'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' Pegasys għall-pazjenti ġerjatriċi, meta jiġu ikkunsidrati l-esponimenti għas-sustanza, ir-rispons farmakodinamiku u t-tolerabilità (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment Epatiku

Il-farmakokinetika ta' Pegasys f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'epatite B jew Ċ kienet simili. Kien hemm espożizzjoni u profili farmakokinetiċi komparabbli f'pazjenti b'ċirrozi (Child-Pugh ta' Grad A) u f'pazjenti mingħajr ċirrozi.

Fejn jingħata

Għoti taht il-ġilda ta' Pegasys għandu jiġi limitat għall-addome u l-koxxa, minhabba li l-grad ta' assorbiment kif deher mill-AUC kien bejn 20% sa 30% oghla wara injezzjoni fl-addome u fil-koxxa. Waqt studji kien hemm tnaqqis fl-espożizzjoni għal Pegasys meta ingħata fid-dirgħajn meta mqabbel ma' għoti fl-addome u fil-koxxa.

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

L-istudji mhux kliniċi dwar it-tossicità li saru b'Pegasys kienu limitati minhabba l-ispeċifità tal-interferons għall-ispeċi. Saru studji dwar tossicità akuta u kronika fix-xadini cynomolgus, u r-riżultati li deheru fl-annimali li ngħatalhom peginterferon kienu simili għal dawk li nkisbu minn interferon alfa-2a.

Ma sarux studji b'Pegasys dwar it-tossicità fuq is-sistema riproduttiva. Bħal b'alfa interferons oħrajn, kien osservat li ċ-ċiklu menstruwal ijtwal meta jingħata peginterferon alfa-2a lil xadini ta' sess femminili. Il-kura b'interferon alfa-2a irriżultat f'żieda statistikament sinifikanti fin-numru ta' aborti fix-xadini rhesus. Għalkemm ma deher l-ebda effett teratoġeniku fiż-żgħar li twieldu fil-perjodu normali tat-tqala, ma jistgħux jiġu esklużi effetti avversi fil-bnedmin.

Pegasys ma' ribavirin

Meta wżat flimkien ma' ribavirin, Pegasys ma' kellu l-ebda effett ieħor fuq ix-xadini li ma deherx bl-użu taż-żewġ sustanzi waħedhom. L-akbar bidla relatata mal-kura kienet anemija reversibbli hafifa sa moderata, li s-severità tagħha kienet oghla minn dik li sseħħ meta jingħataw xi wieħed mis-sustanzi attivi waħedhom.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Polysorbate 80
Benzyl alcohol
Sodium acetate

Acetic acid
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fi frigġ (2°C-8°C). Tagħmlux fil-friża.
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

1 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett (hġieg tat-Tip I) b'tap (lastku butyl). Disponibbli f'pakketti ta' kunjett 1 jew 4 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

It-soluzzjoni għall-injezzjonijiet hija għall-użu ta' darba biss. Għandha tiġi eżaminata viżwalment għall-frak u bidla fil-kulur qabel ma tingħata.

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. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Ġunju 2007

10 DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 90 mikrogramma peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 135 mikrogramma peginterferon alfa-2a*.

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 180 mikrogramma peginterferon alfa-2a*.

Il-qawwa tindika l-kwantità tal-parti ta' interferon alfa-2a ta' peginterferon alfa-2a mingħajr konsiderazzjoni tal-pegilazzjoni.

*Is-sustanza attiva, peginterferon alfa-2a, hija konjugat kovalenti tal-proteina interferon alfa-2a magħmula permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f' *Escherichia coli* flimkien ma' bis-[monomethoxy polyethylene glycol].

Il-qawwa ta' dan il-prodott mediċinali m'għandhiex titqabbel ma' dik ta' proteina pegilata (pegylated) jew mhux pegilata oħra tal-istess klassi terapewtika. Għal aktar informazzjoni, ara sezzjoni 5.1.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 mL fiha 5 mg benzyl alcohol.mL
Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 mL fiha 0.025 mg polysorbate 80.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni).

Is-soluzzjoni hija ċara u mingħajr kulur għal isfar ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Poliċitemija vera

Pegasys huwa indikat bħala monoterapija fl-adulti għat-trattament ta' poliċitemija vera.

Tromboċitemija essenzzjali

Pegasys huwa indikat bħala monoterapija fl-adulti għat-trattament ta' tromboċitemija essenzzjali.

Epatite B kronika

Pazjenti adulti

Pegasys huwa indikat għall-kura ta' epatite B kronika (CHB - *chronic hepatitis B*) pożittiva għall-*envelope antigen* tal-epatite B (HBeAg - *hepatitis B envelope antigen*) jew negattiva għal HBeAg f'pazjenti adulti b'mard kumpensat tal-fwied u b'evidenza ta' replikazzjoni virali, zieda fl-alanine aminotransferase (ALT) u infjammazzjoni tal-fwied verifikata b'mod istologiku u/jew fibrozi (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Pazjenti pedjatriċi b'età minn 3 snin 'il fuq

Pegasys huwa indikat għat-trattament ta' CHB pożittiva għal HBeAg fi tfal u adolexxenti mhux b'cirrozi b'età minn 3 snin 'il fuq b'evidenza ta' replikazzjoni virali u židiet persistenti fil-livelli tal-ALT fis-serum. Fir-rigward tad-deċiżjoni li jinbeda trattament f'pazjenti pedjatriċi ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1.

Epatite Ċ kronika

Pazjenti adulti

Pegasys huwa indikat flimkien ma' prodotti mediċinali oħra għall-kura ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) f'pazjenti b'mard kumpensat tal-fwied (ara sezzjonijiet 4.2, 4.4 u 5.1).

Għall-attività speċifika għall-ġenotip tal-virus tal-epatite Ċ (HCV - *hepatitis C virus*), ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1.

Pazjenti pedjatriċi b'età minn 5 snin 'l fuq

Pegasys flimkien ma' ribavirin huwa indikat għall-kura ta' CHC fi tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin 'il fuq li qatt ma jkunu ħadu kura qabel, li huma pożittivi għal RNA ta' HCV fis-serum.

Meta tittiehed deċiżjoni biex tinbeda kura fit-tfulija huwa importanti li wiehed jikkunsidra l-inibizzjoni tat-tkabbir indotta minn terapija kombinata. Ir-riversibbiltà ta' inibizzjoni tat-tkabbir hija inċerta. Id-deċiżjoni li tikkura għandha tittiehed skont il-każ (ara sezzjoni 4.4).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda biss minn tabib li għandu esperjenza fil-kura ta' pazjenti li għandhom policitemija vera, tromboċitemija essenżjali, jew l-epatite B jew Ċ.

Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Pegasys.

Monoterapija għall-epatite Ċ għandha tiġi kkunsidrata biss f'każ ta' kontraindikazzjoni għal prodotti mediċinali oħrajn.

Pożoloġija

Policitemija vera u tromboċitemija essenżjali – pazjenti adulti

Id-doża għandha tiġi ttitrata individwalment b'doża tal-bidu rakkomandata ta' 45 mikrogramma darba kull ġimgħa taht il-ġilda. Id-doża għandha tiżdied gradwalment b'45 mikrogramma kull xahar sakemm tinkiseb l-istabbilizzazzjoni tal-parametri ematoloġiċi. Id-doża tista' tiġi modifikata u/jew l-intervall tal-ġhoti jista' jiġi estiż, kif ikun xieraq għall-pazjent.

Għall-poliċitemija vera, l-stabbilizzazzjoni tal-parametri ematoloġiċi hija definita bħala ematokrit (HCT - *haematocrit*) <45% mingħajr flebotomija u plejtlits $\leq 400 \times 10^9/L$ u lewkoċiti $< 10 \times 10^9/L$.

Għat-tromboċitemija essenzzjali, l-istabbilizzazzjoni tal-parametri ematoloġiċi hija definita bħala plejtlits $\leq 400 \times 10^9/L$ u lewkoċiti $< 10 \times 10^9/L$.

Id-doża waħda massima rakkomandata hija ta' 180 mikrogramma injettata darba kull ġimgħa taht il-ġilda.

Jekk jiżviluppaw reazzjonijiet avversi waqt it-terapija, id-doża mogħtija għandha titnaqqas jew it-trattament għandu jitwaqqaf temporanjament sakemm jonqsu r-reazzjonijiet avversi; barra minn hekk, it-trattament għandu jinbeda mill-ġdid b'doża aktar baxxa mid-doża li kkawżat reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).

Jekk tiġi osservata żieda fil-parametri ematoloġiċi (HCT, plejtlits, lewkoċiti), id-doża u/jew l-intervall tad-dożaġġ jehtieġ li jiġu adattati b'mod individwali.

Epatite B kronika – pazjenti adulti

Id-dożaġġ rakkomandat u t-tul ta' kura ta' Pegasys kemm għal CHB pożittiva għal HBeAg kif ukoll għal dik negattiva għal HBeAg hija ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa għal 48 ġimgħa. Għal informazzjoni dwar valuri mbassra għal rispons waqt it-trattament, ara sezzjoni 5.1.

Epatite C kronika – pazjenti adulti

Pazjenti adulti li qatt ma jkunni kura qabel

Id-doża rakkomandata ta' Pegasys hija ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa li tingħata flimkien ma' ribavirin li jittiehed mill-ħalq, jew bħala monoterapija.

Id-doża ta' ribavirin li għandha tintuża flimkien ma' Pegasys tidher f'Tabella 1.
Id-doża ta' ribavirin għandha tingħata mal-ikel.

Tul tal-kura – terapija ta' żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin

It-tul ta' terapija kombinata ma' ribavirin għal CHC tiddependi fuq il-ġenotip tal-virus. Pazjenti infettati b'HCV ġenotip 1 li għandhom RNA ta' HCV li tista' tiġi osservata fir-raba' ġimgħa għandhom jirċievu terapija għal 48 ġimgħa irrispettivament mill-*viral load* ta' qabel il-kura. Kura għal 24 ġimgħa tista' tkun ikkunsidrata f'pazjenti infettati b'

- ġenotip 1 b'*viral load* baxxa (LVL - *low viral load*) ($\leq 800\,000$ IU/mL) fil-linja bażi jew
- ġenotip 4

li jsiru negattivi għall-RNA ta' HCV f'ġimgħa 4 u jibqgħu negattivi għall-RNA ta' HCV f'ġimgħa 24. Iżda, tul ta' kura totali ta' 24 ġimgħa jista' jkun assoċjat ma' riskju oghla li l-pazjent jirkadi meta mqabbel ma' tul ta' kura ta' 48 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, għandha tiġi kkunsidrata t-tolleranza għal terapija kombinata u fatturi pronjożi oħra bħall-grad ta' fibrozi, meta tittiehed deċiżjoni dwar it-tul ta' kura. Tqassir tat-tul tal-kura f'pazjenti b'ġenotip 1 u *viral load* għolja (HVL - *high viral load*) ($>800\,000$ IU/mL) fil-linja bażi li jsiru negattivi għall-RNA ta' HCV f'ġimgħa 4 u jibqgħu negattivi għall-RNA ta' HCV f'ġimgħa 24 għandu jiġi kkunsidrat b'aktar kawtela minhabba dejta limitata disponibbli li tissuggerixxi li dan jista' jkollu effett negattiv b'mod sinifikanti fuq ir-rispons viroloġiku sostenut.

Pazjenti infettati b'HCV ġenotip 2 jew 3 li għandhom RNA ta' HCV li jista' jiġi osservat f'ġimgħa 4, għandhom jirċievu terapija għal 24 ġimgħa irrispettivament mill-*viral load* ta' qabel il-kura. Kura għal 16-il ġimgħa biss tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti magħżula infettati b'ġenotip 2 jew 3 b'LVL ($\leq 800\,000$ IU/mL) fil-linja bażi li saru negattivi għal HCV mar-raba' ġimgħa ta' kura u baqgħu negattivi għal HCV sa ġimgħa 16. Tul totali ta' 16-il ġimgħa ta' trattament jista' jiġi assoċjat ma' ċans aktar baxx ta' rispons u ma' riskju oghla ta' rkadar minn tul ta' kura ta' 24 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1). F'dawn il-pazjenti, meta jiġu kkunsidrati devjazzjonijiet mit-tul standard ta' kura ta' 24 ġimgħa, għandhom

jitqiesu t-tolleranza għall-kura kombinata u l-preżenza ta' fatturi kliniċi jew pronjożi oħra bħall-grad ta' fibrozi. Tnaqqis fit-tul tal-kura f'pazjenti infettati b'ġenotip 2 jew 3 b'HVL (> 800 000 IU/mL) fil-linja bażi li saru negattivi għal HCV mar-raba' ġimgħa għandu jiġi kkunsidrat b'aktar attenzjoni minhabba li dan jista' jkollu impatt negattiv sinifikanti fuq ir-rispons viroloġiku sostenut (SVR - *sustained virological response*) (ara Tabella 1).

Dejta disponibbli għall-pazjenti infettati b'ġenotip 5 jew 6 hija limitata; għalhekk, kura kombinata b'1 000/1 200 mg ta' ribavirin għal 48 ġimgħa hija rakkomandata.

Tabella 1: Dożaġġi rakkomandati għal terapija kombinata għall-pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika

Ġenotip	Doża ta' Pegasys	Doża ta' Ribavirin	Tul
Ġenotip 1 LVL b'RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 ġimgħa jew 48 ġimgħa
Ġenotip 1 HVL b'RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 ġimgħa
Ġenotip 4 b'RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	24 ġimgħa jew 48 ġimgħa
Ġenotip 1 jew 4 mingħajr RVR*	180 mikrogramma	<75 kg = 1 000 mg ≥75 kg = 1 200 mg	48 ġimgħa
Ġenotip 2 jew 3 mingħajr RVR**	180 mikrogramma	800 mg	24 ġimgħa
Ġenotip 2 jew 3 LVL b'RVR**	180 mikrogramma	800 mg ^(a)	16-il ġimgħa ^(a) jew 24 ġimgħa
Ġenotip 2 jew 3 HVL b'RVR**	180 mikrogramma	800 mg	24 ġimgħa

*RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservat) f'ġimgħa 4 u RNA ta' HCV mhux osservat f'ġimgħa 24;

**RVR = rispons virali rapidu (negattiv għall-RNA ta' HCV) sa ġimgħa 4

LVL = ≤ 800 000 IU/mL; HVL = > 800 000 IU/mL

^(a) Bhalissa mhux ċar jekk doża oghla ta' ribavirin (eż. 1 000/1 200 mg/jum ibbażata fuq il-piż tal-ġisem) twassalx għal rati oghla ta' SVR minn 800 mg/jum, meta l-kura titnaqqas għal 16-il ġimgħa.

Mhux magħruf l-impatt kliniku finali ta' kura inizjali mqassra ta' 16-il ġimgħa minflok 24 ġimgħa, meta wiehed jikkunsidra l-bżonn li tikkura mill-ġdid pazjenti li ma rrispondewx għall-kura u li rkadew.

It-tul rakkomandat ta' monoterapija b'Pegasys huwa ta' 48 ġimgħa.

Pazjenti adulti b'esperjenza ta' kura

Id-doża rakkomandata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin hija ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' għoti taht il-ġilda. Għall-pazjenti <75 kg u ≥75 kg, għandhom jingħataw 1 000 mg kuljum u 1 200 mg kuljum ta' ribavirin rispettivament, mingħajr kas tal-ġenotip.

Pazjenti li għandhom virus li jista' jiġi osservat f'ġimgħa 12 għandhom iwaqqfu t-terapija. It-tul totali rakkomandat ta' terapija huwa ta' 48 ġimgħa. Jekk pazjenti nfettati b'virus ta' ġenotip 1, li ma rrispondewx għall-kura minn qabel b'peginterferon u ribavirin jiġu kkunsidrati għall-kura, it-tul totali rakkomandat ta' terapija huwa ta' 72 ġimgħa (ara sezzjoni 5.1).

Pazjenti adulti infettati b'HIV-HCV fl-istess waqt

Id-dożaġġ rakkomandat ta' Pegasys, waħdu jew f'taħlita ma' ribavirin, huwa ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa minn taht il-ġilda għal 48 ġimgħa. Għall-pazjenti nfettati b'HCV ġenotip 1, b'piż <75 kg u ≥75 kg, għandhom jingħataw 1 000 mg kuljum u 1 200 mg kuljum ta' ribavirin, rispettivament. Pazjenti nfettati b'ġenotipi ta' HCV, minbarra ġenotip 1, għandhom jirċievu 800 mg kuljum ta' ribavirin. Tul ta' terapija ta' anqas minn 48 ġimgħa ma ġiex studjat biżżejjed.

Tul tat-terapija meta Pegasys jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn

Irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali li jintużaw flimkien ma' Pegasys.

Tbassir ta' rispons u ta' nuqqas ta' rispons b'terapija ta' żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin – pazjenti li qatt ma jkunu ħadu kura qabel

Rispons viroloġiku bikri sa ġimgha 12, definit bħala tnaqqis ta' 2 log fil-viral load jew livelli ta' RNA ta' HCV li ma jitkejlux kien muri bħala indikattiv għal rispons sostenut (ara Tabelli 2 u 14).

Tabella 2: Valur imbassar tar-rispons viroloġiku ta' ġimgha 12 bil-kors ta' dożaġġ rakkomandat waqt terapija kombinata ta' Pegasys f'pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika

Ġenotip	Negattiv			Pożittiv		
	Ebda rispons sa ġimgha 12	Ebda rispons sostenut	Valur imbassar	Rispons sa ġimgha 12	Rispons sostenut	Valur imbassar
Ġenotip 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Ġenotip 2 u 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Il-valur negattiv imbassar għal rispons sostenut f'pazjenti kkurati b'monoterapija ta' Pegasys kien ta' 98%.

Valur negattiv imbassar simili kien osservat f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess waqt ta' HIV-HCV ikkurati b'monoterapija ta' Pegasys jew f'taħlita ma' ribavirin (100% (130/130) jew 98% (83/85), rispettivament). Valuri pożittivi mbassra ta' 45% (50/110) u 70% (59/84) kienu osservati f'pazjenti b'infezzjoni fl-istess waqt ta' HIV-HCV ta' ġenotip 1 u ġenotip 2/3 li kienu qed jirċievu terapija kombinata.

Tbassir ta' rispons u ta' nuqqas ta' rispons b'terapija ta' żewġ mediċini b'Pegasys u ribavirin – pazjenti b'esperjenza ta' kura

F'pazjenti li ma rrispondewx li kienu kkurati mill-ġdid għal 48 jew 72 ġimgha, sopressjoni tal-virus f'ġimgha 12 (RNA ta' HCV li ma tistax tiġi osservata definita bħala <50 IU/mL) intweriet li hija tbassir għal rispons viroloġiku sostenut. Il-probabbiltajiet li ma jintlaħaqx rispons viroloġiku sostenut b'48 jew 72 ġimgha ta' kura jekk sopressjoni virali ma nlaħqitx f'ġimgha 12 kienu ta' 96% (363 minn 380) u 96% (324 minn 339), rispettivament. Il-probabbiltajiet li jintlaħaq rispons viroloġiku sostenut b'48 jew 72 ġimgha ta' kura jekk tkun intlaħqet sopressjoni virali f'ġimgha 12 kienu ta' 35% (20 minn 57) u 57% (57 minn 100), rispettivament.

Tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti

Ġenerali

Fejn ikun hemm bżonn ta' tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi moderati sa severi (kliniċi u/jew fil-laboratorju) tnaqqis inizjali fid-doża għal 135 mikrogramma ġeneralment huwa adegwat għall-pazjenti adulti. F'xi każijiet, tnaqqis fid-doża għal 90 mikrogramma jew 45 mikrogramma huwa neċessarju. Żidiet fid-doża lejn jew għal dik oriġinali jistgħu jiġu kkunsidrati meta r-reazzjoni avversa tonqos (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Ematoloġiċi (ara wkoll Tabella 3)

Għall-adulti, tnaqqis fid-doża huwa rakkomandat jekk l-għadd assolut ta' newtrofili (ANC - *Absolute Neutrophil Count*) huwa 500 sa < 750 ċellula/mm³. Għall-pazjenti b'ANC < 500 ċellula/mm³ il-kura għandha titwaqqaf sakemm il-valuri ta' ANC jerġgħu jtilgħu għal > 1 000 ċellula/mm³. Meta t-terapija terġa' tibda, għandha tingħata doża ta' 90 mikrogramma ta' Pegasys u l-għadd ta' newtrofili għandu jiġi ssorveljat.

Huwa rakkomandat li d-doża titnaqqas għal 90 mikrogramma jekk in-numru ta' plejtlits huwa 25 000 sa < 50 000 ċellula/mm³. Twaqqif tat-trattament huwa rakkomandat meta l-għadd ta' plejtlits jonqos għal < 25 000 ċellula/mm³.

Rakkomandazzjonijiet speċifiċi għall-immaniggar ta' anemija fl-adulti li tiżviluppa waqt il-kura huma kif ġej: ribavirin għandu jitnaqqas għal 600 milligramma/jum (200 milligramma filgħodu u 400 milligramma filgħaxija) jekk tapplika xi waħda minn dawn li jmiss: (1) pazjent minghajr mard kardjovaskulari sinifikanti li jkollu tnaqqis fil-livell tal-emoglobina għal < 10 g/dL u ≥ 8.5 g/dL, jew (2) pazjent b'mard kardjovaskulari stabbli li jkollu tnaqqis fil-livell tal-emoglobina b'≥ 2 g/dL waqt kwalunkwe 4 ġimgħat ta' kura. Mhux rakkomandat li jerga' jingħata mill-ġdid id-dożaġġ oriġinali. Ribavirin għandu jitwaqqaf jekk tapplika xi waħda minn dawn li jmiss: (1) pazjent minghajr mard kardjovaskulari sinifikanti li jkollu tnaqqis ikkonfermat fil-livell tal-emoglobina għal < 8.5 g/dL; (2) pazjent b'mard kardjovaskulari stabbli li jzomm livell ta' emoglobina ta' < 12 g/dL avolja jkun għamel 4 ġimgħat fuq doża imnaqqsa. Jekk l-anormalità titranġa, ribavirin jista' jerga' jibda jingħata b'doża ta' 600 milligramma kuljum, li tigi miżjuda aktar għal 800 milligramma kuljum skont id-diskrezzjoni tat-tabib responsabbli. Mhux rakkomandat li jerga' jingħata mill-ġdid id-dożaġġ oriġinali.

Tabella 3: Tibdil fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi f'pazjenti adulti (għal aktar tagħrif ara wkoll il-kitba ta' hawn fuq)

	Naqqas ribavirin għal 600 mg	Waqqaf ribavirin	Naqqas Pegasys għal 135/90/45 mikrogramma	Waqqaf Pegasys	Waqqaf it-terapija kombinata
Għadd Assolut ta' Newtrofili			500 sa < 750 ċellula/mm ³	< 500 ċellula/mm ³	
Għadd ta' Plejtlits			25 000 sa < 50 000 ċellula/mm ³		< 25 000 ċellula/mm ³
Emoglobina - ebda marda kardijaka	< 10 g/dL, u ≥ 8.5 g/dL	< 8.5 g/dL			
Emoglobina - marda kardijaka stabbli	Tnaqqis ≥ 2 g/dL waqt kwalunkwe 4 ġimgħat	< 12 g/dL avolja kkurat għal 4 ġimgħat b'doża imnaqqsa			

F'każ ta' intolleranza għal ribavirin, għandha titkompla monoterapija b'Pegasys.

Funzjoni tal-fwied

Varjazzjonijiet fl-anormalitajiet tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied huma komuni f'pazjenti li għandhom CHC. Żidiet fil-livelli tal-ALT 'il fuq mil-linja bażi (BL - *baseline*) dehru f'pazjenti kurati b'Pegasys, inklużi pazjenti b'rispons virologiku.

Fi provi kliniċi dwar CHC b'pazjenti adulti, żidiet iżolati fl-ALT (≥ 10x l-ogħla limitu tan-normal [ULN], jew ≥ 2x BL għall-pazjenti li għandhom BL ALT ≥ 10x ULN) li waqfu minghajr ebda tibdil fid-doża dehru fi 8 minn 451 pazjent ikkurati b'terapija kombinata. Jekk iż-żieda fl-ALT hija waħda progressiva jew persistenti, id-doża għandha titnaqqas inizjalment għal 135 mikrogramma. Meta żidiet fil-livelli tal-ALT jibqgħu jiżdiedu minkejja tnaqqis fid-doża, jew ikun hemm ukoll żieda fil-livell tal-bilirubina jew evidenza ta' dekompensazzjoni epatika, it-terapija għandha titwaqqaf. (ara sezzjoni 4.4).

Għall-pazjenti b'CHB, żidiet temporanji għoljin hafna fil-livelli ta' ALT li xi drabi jaqbzu b'10x ULN mhumex rari u jistgħu jirriflettu t-tnehhija mis-sistema immuni. Il-kura normalment m'għandhiex tinbeda jekk l-ALT huwa >10x ULN. Għandha tingħata konsiderazzjoni għat-tkomplija tal-kura b'sorveljanza aktar frekwenti tal-funzjoni tal-fwied waqt żidiet għoljin hafna ta' ALT. Jekk id-doża ta' Pegasys titnaqqas jew titwaqqaf, it-terapija tista' terġa' titkompla la darba iż-żieda qawwija tibda tbatti (ara sezzjoni 4.4).

Epatite B u Ċ kronika – pazjenti pedjatriċi

Pegasys huwa kontraindikata fi trabi tat-twelid u tfal żgħar b'età sa 3 snin minhabba l-eċċipjent benzyl alcohol (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Pazjenti li jibdwu it-trattament qabel jagħlqu t-18-il sena tagħhom għandhom iżommu dożaġġ pedjatriku sakemm titlesta t-terapija.

Il-pożoloġija ta' Pegasys f'pazjenti pedjatriċi hija bbażata fuq l-Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (BSA). Biex tiġi kkalkulata l-BSA, huwa rakkomandat li tintuża l-ekwazzjoni ta' Mosteller:

$$BSA (m^2) = \sqrt{\left(\frac{Tul (cm) \times Piż (kg)}{3600}\right)}$$

It-tul ta' terapija rakkomandat huwa ta' 48 ġimgħa f'pazjenti b'CHB.

Qabel ma tinbeda terapija għal CHB, livelli ta' ALT fis-serum għoljin b'mod persistenti kellhom jiġu dokumentati. Ir-rata ta' rispons kienet aktar baxxa f'pazjenti mingħajr żieda jew b'żieda minima fil-livell ta' ALT fil-linja bażi (ara sezzjoni 5.1).

It-tul tat-trattament b'Pegasys flimkien ma' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi b'CHC jiddependi fuq il-ġenotip virali. Pazjenti infettati bil-ġenotipi virali 2 jew 3 għandhom jirċievu 24 ġimgħa ta' trattament, filwaqt li pazjenti infettati bi kwalunkwe ġenotip ieħor għandhom jirċievu 48 ġimgħa ta' terapija. Pazjenti li għad għandhom livelli traċċabbli ta' RNA ta' HCV minkejja 24 ġimgħa ta' terapija inizjali, għandhom iwaqqfu t-terapija, peress li mhux probabbli li se jkunu kapaċi jilhqo rispons viroloġiku sostenut b'terapija kontinwa.

Għal tfal u adolexxenti b'età minn 3 snin sa 17-il sena b'CHB u li għandhom BSA ta' aktar minn 0.54 m² u għal tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin sa 17-il sena b'CHC u li għandhom BSA ta' aktar minn 0.71 m², id-dożi rakkomandati għal Pegasys huma pprovduti fit-Tabella 4.

Tabella 4: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ta' Pegasys għall-pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika u b'epatite Ċ kronika

Firxa tal-Erja tas-Superfiċje tal-Ġisem (BSA) (m ²)		Doża ta' kull ġimgħa (mcg)
CHC	CHB	
0.71-0.74	0.54-0.74	65
0.75-1.08		90
1.09-1.51		135
>1.51		180

Għall-pazjenti pedjatriċi, abbażi tal-effetti tossiċi, jistgħu jsiru sa tliet livelli ta' modifikazzjoni fid-doża qabel ma jitqies twaqqif temporanju jew għalkollox tad-doża (ara Tabella 5).

Tabella 5: Rakkomandazzjonijiet ta' modifikazzjoni fid-doża ta' Pegasys f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika jew epatite Ċ kronika

Doża tal-bidu (mcg)	Tnaqqis ta' livell wiehed (mcg)	Tnaqqis ta' żewġ livelli (mcg)	Tnaqqis ta' tliet livelli (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Rakkomandazzjonijiet għal modifikazzjonijiet fid-doża ta' Pegasys minhabba effetti tossiċi fil-popolazzjonijiet pedjatriċi b'CHB u CHC huma ppreżentati fit-Tabella 6.

Tabella 6: Rakkomandazzjonijiet ta' modifikazzjoni fid-doża ta' Pegasys minhabba effetti tossiċi f'pazjenti pedjatriċi b'epatite B kronika jew epatite C kronika

Effett Tossiku	Modifikazzjoni fid-Doża ta' Pegasys
Newtropenija	500 sa < 750 ċellula/mm ³ : Aġġustament immedjat ta' livell wiehed. 250 sa < 500 ċellula/mm ³ : waqqaf id-dożaġġ sakemm jintlaħqu ≥ 1 000 ċellula/mm ³ , wara erga' ibda d-doża b'aġġustamenti ta' 2 livelli u ssorvelja. < 250 ċellula/mm ³ (jew newtropenija bid-deni): waqqaf it-trattament għalkollox.
Tromboċitopenija	Plejlits 25 000 sa <50 000 ċellula/mm ³ : aġġustament ta' 2 livelli. Plejlits < 25 000 ċellula/mm ³ : waqqaf it-trattament għal kollox.
Żieda f'alanine aminotransferase (ALT)	Għal żidiet persistenti jew li qed jiżdiedu ta' ≥ 5 iżda < 10 x ULN, naqqas id-doża b'aġġustament ta' livell wiehed u ssorvelja l-livell ta' ALT kull ġimgħa biex jiġi żgurat li huwa stabbli jew li qed jonqos Għal valuri persistenti ta' ALT ta' ≥ 10 x ULN waqqaf it-trattament għalkollox.

Aġġustament fid-doża f'pazjenti pedjatriċi – terapija b'żewġ medicini b'Pegasys u ribavirin

Għal tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin sa 17-il sena b'CHC, id-doża rakkomandata ta' ribavirin hija bbażata fuq il-piż tal-ġisem tal-pazjent, b'doża mmirata ta' 15 mg/kg/jum, maqsuma f'żewġ dożi ta' kuljum. Għal tfal u adolexxenti ta' 23 kg jew aktar, skeda ta' dożaġġ bl-użu ta' pilloli ribavirin 200 mg hija pprovduta fit-Tabella 7. Pazjenti u dawk li jieħdu hsiebhom m'għandhomx jippruvaw jaqsmu l-pilloli ta' 200 mg.

Tabella 7: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ ta' ribavirin għall-pazjenti pedjatriċi b'epatite C kronika b'età minn 5 snin sa 17-il sena

Piż tal-ġisem kg (lbs)	Doża ta' kuljum ta' ribavirin (Madwar 15-il mg/kg/jum)	Numru ta' pilloli ta' ribavirin
23 – 33 (51-73)	400 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. pillola waħda x 200 mg P.M.
34 – 46 (75-101)	600 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.
47 – 59 (103-131)	800 mg/jum	2 pilloli x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.
60 – 74 (132-163)	1 000 mg/jum	2 pilloli x 200 mg A.M. 3 pilloli x 200 mg P.M.
≥75 (>165)	1 200 mg/jum	3 pilloli x 200 mg A.M. 3 pilloli x 200 mg P.M.

Huwa importanti li wiehed jinnota li ribavirin m'għandu qatt jingħata bhala monoterapija. Sakemm mhux indikat mod ieħor, l-immaniġġjar tal-effetti tossiċi l-oħra kollha għandu jsegwi r-rakkomandazzjonijiet għall-adulti.

F'pazjenti pedjatriċi, effetti tossiċi assoċjati ma' trattament b'ribavirin, bħal anemija li tidher mat-trattament, se jkunu immaniġġjati permezz ta' tnaqqis fid-doża sħiħa. Il-livelli ta' tnaqqis fid-doża huma pprovduti fit-Tabella 8.

Tabella 8: Rakkomandazzjonijiet ta' modifikazzjoni fid-doża ta' ribavirin f'pazjenti pedjatriċi b'epatite Ċ kronika

Doża shiġha (Madwar 15-il mg/kg/jum)	Modifikazzjoni fid-doża f'pass wieħed (Madwar 7.5 mg/kg/jum)	Numru ta' pilloli ta' ribavirin
400 mg/jum	200 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M.
600 mg/jum	400 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. pillola waħda x 200 mg P.M.
800 mg/jum	400 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. pillola waħda x 200 mg P.M.
1 000 mg/jum	600 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.
1 200 mg/jum	600 mg/jum	pillola waħda x 200 mg A.M. 2 pilloli x 200 mg P.M.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

M'hemmx bżonn ta' tibdil fid-doża għal PEG-IFN- α -2a meta tinbeda terapija b'Pegasys f'pazjenti anzjani (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża għal pazjenti adulti b'indeboliment hafif jew moderat tal-kliwi. Doża mnaqqsa ta' 135 mcg darba fil-gimgha hija rakkomandata f'pazjenti adulti b'indeboliment sever tal-kliwi jew b'marda tal-kliwi tal-aħħar stadju (ara sezzjoni 5.2). Irrispettivament mid-doża inizjali jew mil-livell ta' indeboliment tal-kliwi, il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati u għandu jkun hemm tnaqqis xieraq fid-doża ta' Pegasys matul it-terapija f'każ ta' reazzjonijiet avversi.

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'ċirrozi kumpensata (eż., Child-Pugh A), Pegasys deher li huwa effettiv u mingħajr periklu. Mhu meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża ta' PEG-IFN- α -2a għal pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied. Pegasys ma ġiex evalwat f'pazjenti b'ċirrozi dekompensata (eż., Child-Pugh B jew Ċ jew varici tal-esofagu li jinfasdu) u huwa kontraindikata f'dawn il-pazjenti (ara sezzjoni 4.3).

Il-klassifikazzjoni Child-Pugh taqsa il-pazjenti fi gruppi A, B, u Ċ, jew "Hafif", "Moderat" u "Sever" li jikkorrispondu għall-punteġġ ta' 5-6, 7-9 u 10-15, rispettivament.

Stima Modifikata

Stima	Grad ta' anormalità	Punteġġ
Enċefalopatija	Xejn	1
	Grad 1-2	2
	Grad 3-4*	3
Axxite	Assenti	1
	Ftit	2
	Moderat	3
Bilirubina-S (mg/dL)	<2	1
	2.0-3	2
	>3	3
Kejl SI = $\mu\text{mol/L}$	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albumina-S (g/dL)	>3.5	1
	3.5-2.8	2
	<2.8	3
INR	<1.7	1
	1.7-2.3	2
	>2.3	3

*Klassifikazzjoni skont Trey, Burns u Saunders (1966)

Popolazzjoni pedjatrika (neoplażmi majeloproliferattivi)

Pegasys huwa kontraindikat fi trabi tat-twelid u tfal żgħar b'età sa 3 snin minhabba l-eċċipjent benzyl alcohol (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Pegasys fi tfal u adolexxenti b'neoplażmi majeloproliferattivi ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Hemm esperjenza limitata b'Pegasys fit-trattament ta' pazjenti pedjatriċi b'CHC b'età minn 3 sa 5 snin, jew li naqsu milli jiġu ttrattati b'mod adegwat qabel. M'hemmx *data* dwar pazjenti pedjatriċi ko-infettati b'HCV/HIV jew b'indeboliment renali.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Pegasys jingħata taħt il-ġilda fl-addome jew fil-koxxa. Esponiment għal Pegasys kien imnaqqas fi studji wara l-ghoti ta' Pegasys fid-dirgħajn (ara sezzjoni 5.2).

Pegasys huwa maħsub għall-ghoti mill-pazjent jew minn min ikun qed jiehu ħsiebu. Kull siringa għandha tintuża minn persuna waħda biss u hija għall-użu ta' darba.

Huwa rakkomandat taħriġ xieraq għal dawk li mhux professjonisti fil-qasam mediku li se jagħtu dan il-prodott mediċinali. L-“Istruzzjonijiet għall-Utent”, ipprovduti fil-kaxxa, għandhom jiġu segwiti b'attenzjoni mill-pazjent.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għall-alfa interferons, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Storja medika jew preżenza ta' mard awtoimmuni
- Mard tat-tirojde li kien jeżisti minn qabel sakemm ma jkunx jista' jiġi kkontrollat bi trattament konvenzjonali
- Disfunzjoni epatika severa jew ċirrozi dekompensata tal-fwied
- Passat ta' mard sever tal-qalb eżistenti minn qabel, inkluż mard tal-qalb mhux stabbli jew mhux ikkontrollat fis-sitt xhur ta' qabel (ara sezzjoni 4.4)
- Pazjenti b'HIV-HCV li għandhom ċirrozi u punteġġ Child-Pugh ta' ≥ 6 , minbarra jekk ikkawżat biss minn iperbilirubinimja indiretta ikkawżata minn prodotti mediċinali bħal atazanavir u indinavir

- Tahlita ma' telbivudine (ara sezzjoni 4.5)
- Trabi tat-twelid u tfal żgħar b'età sa 3 snin, minhabba l-eċċipjent benzyl alcohol (ara sezzjoni 4.4 għal benzyl alcohol)
- F'pazjenti pedjatriċi, il-preżenza ta', jew passat ta' kondizzjoni psikjatrika severa, speċjalment depressjoni severa, hsibijiet ta' suwiċidju jew attentat ta' suwiċidju.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Sistema Nervuża Ċentrali (CNS - *Central Nervous System*) u Psikjatrika: Effetti severi fuq is-CNS, speċjalment depressjoni, hsibijiet ta' suwiċidju u attentat ta' suwiċidju kienu osservati f'xi pazjenti waqt terapija b'Pegasys, u anki wara l-waqfien tal-kura prinċipalment waqt il-perjodu ta' segwitu ta' 6 xhur. Effetti oħra tas-CNS inkluż imġieba aggressiva (xi kultant immirata lejn oħrajn bħal hsibijiet ta' omiċidju), disturbi bipolari, manija, konfużjoni u tibdil fl-istat mentali kienu osservati b'alfa interferons. Il-pazjenti kollha għandhom jiġu ssorveljati mill-viċin għal kwalunkwe sinjali jew sintomi ta' disturbi psikjatriċi. Jekk jidher sinjali ta' disturbi psikjatriċi, is-serjetà potenzjali ta' dawn l-effetti mhux mixtieqa trid tittiehed f'konsiderazzjoni mit-tabib li qed jippreskrivi u għandu jiġi kkunsidrat l-bżonn ta' mmaniġġar terapewtiku xieraq. Jekk is-sintomi psikjatriċi jipersistu jew imorru għal aghar, jew jiġi identifikat hsieb ta' suwiċidju, huwa rakkomandat li l-kura b'Pegasys titwaqqaf, u l-pazjent jiġi segwit b'intervent psikjatriku kif jixraq.

Pazjenti b'kondizzjonijiet psikjatriċi severi eżistenti jew fil-passat: Jekk kura b'Pegasys hija meqjusa neċessarja f'pazjenti b'kondizzjonijiet psikjatriċi severi eżistenti jew fil-passat, din għandha tinbeda biss wara li jiġi żgurat immaniġġar dijanjostiku u terapewtiku individwalizzat xieraq għall-kondizzjoni psikjatrika.

L-użu ta' Pegasys fi tfal u adolexxenti b'kondizzjonijiet psikjatriċi severi eżistenti jew fil-passat huwa kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti li jużaw/jabbużaw minn sustanzi: Pazjenti infettati b'HCV li għandhom ukoll disturb ta' użu ta' sustanzi (alkoħol, cannabis, eċċ) huma f'riskju akbar li jiżviluppaw disturbi psikjatriċi jew aggravar ta' disturbi psikjatriċi eżistenti meta jiġu kkurati b'alfa interferon. Jekk il-kura b'alfa interferon hija meqjusa neċessarja f'dawn il-pazjenti, il-preżenza ta' ko-morbożitajiet psikjatriċi u l-potenzjal ta' użu ta' sustanza oħra għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni u mmaniġġjati b'mod xieraq qabel ma tinbeda t-terapija. Jekk meħtieġ, għandu jiġi kkunsidrat trattament inter-dixxiplinarju inkluż fornitur tal-kura tas-saħħa mentali jew speċjalista tal-vizzji biex jevalwaw, jikkuraw u jsegwu l-pazjent. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib waqt it-terapija u anke wara li titwaqqaf il-kura. Huwa rakkomandat intervent bikri għad-dehra mill-ġdid jew l-iżvilupp ta' disturbi psikjatriċi u użu ta' sustanzi.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adoloxxenti):

Waqit it-terapija b'Pegasys +/- ribavirin li damet sa 48 ġimgħa f'pazjenti b'età minn 3 snin sa 17-il sena, telf ta' piż u inibizzjoni tat-tkabbir kienu komuni (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Il-benefiċċju mistenni tal-kura għandu jiġi meqjus b'attenzjoni kontra s-sejbiet ta' sigurtà osservati għat-tfal u l-adoloxxenti fil-provi kliniċi fuq bażi ta' każ każ (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Huwa importanti li wieħed jikkunsidra li l-kura b'Pegasys +/- ribavirin wassal għal inibizzjoni tat-tkabbir waqt il-kura, li r-riversibbiltà tagħha hija incerta.

Ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir għandu jintiżen kontra l-karatteristiċi tal-marda tat-tifel jew tifla, bħal evidenza ta' progressjoni tal-marda (l-aktar fibrozi), ko-morbożitajiet li jistgħu jinfluwenzaw b'mod negattiv il-progressjoni tal-marda (bħal ko-infezzjoni b'HIV), kif ukoll fatturi pronjostiċi ta' rispons (għal infezzjoni bl-HBV prinċipalment ġenotip tal-HBV u livelli tal-ALT; għal infezzjoni bl-HCV prinċipalment ġenotip tal-HCV u livelli tal-RNA ta' HCV) (ara sezzjoni 5.1).

Kull meta jkun possibbli it-tifel jew tifla għandhom jiġu kkurati wara t-tkabbir f'daqqa tal-pubertà, sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' inibizzjoni tat-tkabbir. M'hemmx dejta dwar l-effetti fit-tul fuq il-maturazzjoni sesswali.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem tal-kummerċ u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Testijiet tal-laboratorju ta' qabel u ta' waqt it-terapija

Qabel ma tinbeda terapija b'Pegasys, huwa rakkomandat li jsiru testijiet ematoloġiċi u bijokimiċi standard tal-laboratorju fil-pazjenti kollha.

Li jmiss jistgħu jiġu meqjusa bħala valuri fil-linja bażi biex tinbeda t-terapija:

- Għadd ta' plejtlits $\geq 90\,000$ ċellula/mm³
- ANC $\geq 1\,500$ ċellula/mm³
- Funzjoni tat-tirojde kkontrollata kif jixraq (TSH u T4)

It-testijiet tad-demem għandhom jiġu ripetuti wara ġimagħtejn u 4 ġimgħat u testijiet bijokimiċi għandhom isiru wara 4 ġimgħat. Testijiet ohra għandhom isiru perjodikament matul it-terapija (inkluż monitoraġġ tal-glucose).

Fil-provi kliniċi, kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd totali kemm ta' ċelluli bojod tad-demem (WBC - *white blood cell*) kif ukoll fl-ANC, li ssoltu jidhru għall-ewwel darba fl-ewwel ġimagħtejn (2) tal-kura (ara sezzjoni 4.8). Tnaqqis li kompli wara 8 ġimgħat ta' terapija ma kienx frekwenti. It-tnaqqis fl-ANC kien reversibbli wara li tnaqqset id-doża jew twaqqfet it-terapija (ara sezzjoni 4.2), lahaq valuri normali wara 8 ġimgħat fil-maġġoranza tal-pazjenti u rritorna għal-linja bażi fil-pazjenti kollha wara madwar 16-il ġimgħa.

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits, li rritornaw għal-livelli ta' qabel il-kura fil-perjodu ta' osservazzjoni ta' wara l-kura (ara sezzjoni 4.8). F'xi każi, jista' jkun meħtieġ tibdil fid-doża (ara sezzjoni 4.2).

L-okkorrenza ta' anemija (emoglobina <10 g/dL) deheret f'mhux aktar minn 15% tal-pazjenti b'CHC fi provi kliniċi fuq il-kura kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin. Il-frekwenza tiddependi fuq it-tul ta' kemm iddum il-kura u fuq id-doża ta' ribavirin (ara sezzjoni 4.8). Ir-riskju ta' żvilupp ta' anemija huwa akbar fil-popolazzjoni femminili.

Għandu jkun hemm attenzjoni meta Pegasys jingħata ma' sustanzi potenzjalment majelosoppressivi oħrajn.

Fil-letteratura, panċitopenija u soppressjoni tal-mudullun tal-ġhadam kienu rrapportati li jseħhu 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 reġghetx sehhet wara l-introduzzjoni mill-ġdid ta' kwalunkwe waħda mill-kura waħedha (ara sezzjoni 4.5).

L-użu ta' terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin f'pazjenti b'CHC li fallelw kura minn qabel ma ġiex studjat b'mod adegwat f'pazjenti li waqqfu t-terapija ta' qabel minhabba reazzjonijiet avversi ematoloġiċi. Tobba li qed jikkunsidraw kura mill-ġdid f'dawn il-pazjenti għandhom jiżnu r-riskji u l-benefiċċji b'attenzjoni.

Sistema endokrinarja

Kienu rrapportati anormalitajiet fil-funzjoni tat-tirojde jew irkadar ta' mard tat-tirojde eżistenti minn qabel waqt l-użu ta' alfa interferons, inkluż Pegasys. Qabel ma tinbeda terapija b'Pegasys, il-livelli ta' TSH u T4 għandhom jiġu evalwati. Kura b'Pegasys tista' tinbeda jew titkompla jekk il-livelli ta' TSH jistgħu jinżammu fil-firxa normali b'mezzi farmaċewtiċi. Il-livelli ta' TSH għandhom jiġu determinati matul it-terapija jekk pazjent jiżviluppa sintomi kliniċi konsistenti ma' possibbiltà ta' disfunzjoni tat-tirojde (ara sezzjoni 4.8). Ipoglicemija, iperglicemija u dijabete mellitus kienu osservati b'Pegasys (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'dawn il-kondizzjonijiet li ma jistgħux jiġu kkontrollati b'mod effettiv permezz ta' medikazzjoni, m'għandhomx jibdew monoterapija b'Pegasys jew terapija kombinata b'Pegasys/ribavirin. Pazjenti li jiżviluppaw dawn il-kondizzjonijiet waqt il-kura u ma jistgħux jiġu kkontrollati b'medikazzjoni għandom iwaqqfu t-terapija b'Pegasys jew b'Pegasys/ribavirin (ara sezzjoni 4.3).

Sistema kardjovaskulari

Pressjoni għolja, aritmija supraventrikolari, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, uġiġh fis-sider u infart mijokardijaku kienu assoċjati ma' terapiji b'alfa interferons, inkluż Pegasys. Huwa rakkomandat li pazjenti li għandhom anormalitajiet kardijaċi eżistenti minn qabel għandhom jaġhmlu elettrokardjogramma qabel ma tinbeda terapija b'Pegasys. Jekk l-istat kardjovaskulari jmur għall-agħar, it-terapija għandha tiġi sospiża jew imwaqqfa. F'pazjenti b'mard kardjovaskulari, l-anemija tista' tirrikjedi tnaqqis fid-doża jew li jitwaqqaf ribavirin (ara sezzjoni 4.2).

Funzjoni tal-fwied

Pegasys għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali ta' dekompensazzjoni epatika waqt il-kura. Żidiet fil-livelli ta' ALT 'il fuq mill-linja bażi deħru f'pazjenti kkurati b'Pegasys, inklużi pazjenti b'CHC u CHB b'rispons virali. L-enzimi tal-fwied u l-funzjoni tal-fwied għandhom jiġu kkontrollati b'mod regolari f'pazjenti fuq terapija fit-tul b'Pegasys. Meta ż-żieda fil-livelli ta' ALT tkompli u tkun klinikament sinifikanti, minkejja li titnaqqas id-doża, jew ikun hemm ukoll żieda diretta ta' bilirubina, it-terapija għandha titwaqqaf (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.8).

B'differenza minn CHC, f'CHB, irkadar tal-marda waqt it-terapija mhux rari u huwa kkaratterizzat minn żidiet temporanji u potenzjalment sinifikanti fl-ALT fis-serum. Fi provi kliniċi b'Pegasys f'HBV, żidiet konsiderevoli fit-transaminase kienu akkumpanjati minn bidliet żgħir fir-riżultati l-oħra tal-funzjoni tal-fwied u mingħajr evidenza ta' dekompensazzjoni epatika. F'madwar nofs il-każijiet ta' żidiet għoljin ħafna li kienu oġhla minn 10 xULN, id-dożaġġ ta' Pegasys kien imnaqqas jew imwaqqaf sakemm iż-żidiet fit-transaminase tbaxxew, filwaqt li l-bqija tat-terapija tkomplet mingħajr bidla. Sorveljanza aktar frekwenti tal-funzjoni epatika kienet rakkomandata f'kull każ.

Sensittività eċċessiva

Reazzjonijiet severi ta' sensittività eċċessiva akuta (eż., urtikarja, anġjoedima, bronkokonstrizzjoni, anafilassi) rari kienu osservati matul terapija b'alfa interferons. Jekk dan iseħh, it-terapija għandha

titwaqqaf u għandha tingħata kura medika xierqa immedjatament. M'hemmx bżonn li titwaqqaf it-terapija f'każ ta' raxx temporanju.

Mard awtoimmuni

L-iżvilupp ta' awto-antikorpi u ta' disturbi awtoimmuni kien irrappurtat waqt kura b'alfa interferons. Pazjenti li huma predisposti għall-iżvilupp ta' mard awtoimmuni jistgħu jkunu f'riskju oġġla. Pazjenti b'sinjali jew b'sintomi kompatibbli ma' mard awtoimmuni għandhom jiġu evalwati bir-reqqa, u r-riskju-benefiċju li titkompla t-terapija b'interferon għandu jerġa' jiġi evalwat (ara wkoll *Sistema endokrinarja* f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

F'pazjenti b'CHC ikkurati b'interferon kienu irrappurtati każijiet tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Din is-sindrome hija disturb infjammatorju granulomatuż li jaffettwa l-għajnejn, is-sistema tas-smiġħ, il-meningi u l-ġilda. Jekk hemm suspett tas-sindrome VKH, kura antivirali għandha titwaqqaf u għandha tiġi diskussa terapija b'kortikosteroidi (ara sezzjoni 4.8).

Deni/infezzjonijiet

Waqt li deni jista' jkun assoċjat ma' sindrome li tixbaħ lill-influenza rrappurtata b'mod komuni waqt terapija b'interferon, kawżi oħrajn ta' deni persistenti, partikolarment infezzjonijiet serji (ikkawżati minn batterja, virus, jew moffa) għandhom jiġu esklużi, speċjalment f'pazjenti b'newtopenija. Infezzjonijiet serji (ikkawżati minn batterja, virus, jew moffa) u sepsi kienu rrappurtati waqt kura b'alfa interferons inkluż Pegasys. Terapija anti-infettiva xierqa għandha tinbeda minnufih u t-twaqqif tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat.

Tibdil okulari

Retinopatija inkluż emorragiji fir-retina, *cotton wool spots*, papilloedima, newropatija ottika u sadd tal-vina jew arterja tar-retina li jistgħu jwasslu għal telf tal-vista kienu rrappurtati f'okkażjonijiet rari b'Pegasys. Il-pazjenti kollha għandhom jagħmlu eżami bażiku tal-għajnejn. Kull pazjent li jilmenta bi tnaqqis jew telf tal-vista għandu jagħmel eżami tal-għajnejn komplut u fil-pront. Pazjenti adulti u pedjatriċi b'disturbi oftalmoloġiċi eżistenti minn qabel (eż., retinopatija dijabetika jew ipertensiva) għandhom jirċievu perġodikament eżaminazzjonijiet oftalmoloġiċi waqt terapija b'Pegasys. Il-kura b'Pegasys għandha tiegħ f'pazjenti li jiżviluppaw mard oftalmoloġiku ġdid jew jekk il-mard oftalmoloġiku jmur għall-aġġar.

Tibdil pulmonari

Sintomi pulmonari, li jinkludu qtugħ ta' nifs, infiltrati pulmonari, pnewmonja, u pulmonite kienu rrappurtati waqt terapija b'Pegasys. F'każ ta' infiltrati pulmonari jew problemi fil-funzjoni pulmonari persistenti jew inspiegabbli, il-kura għandha titwaqqaf.

Disturbi fil-ġilda

L-użu ta' alfa interferons kien assoċjat ma' taħrix jew kien il-kawża ta' psorjasi u sarkojdosi. Pegasys għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'psorjasi u f'każijiet fejn ikun hemm bidu jew aggravar ta' feriti psorjatiċi, it-twaqqif tat-terapija għandu jiġi kkunsidrat.

Trapjant

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' kura b'pegasys u ribavirin ma ġewx stabiliti f'pazjenti li rċeview trapjant tal-fwied jew trapjanti oħrajn. Rifjut ta' trapjanti tal-fwied u tal-kliewi kienu rrappurtati b'Pegasys, kemm waħdu kif ukoll flimkien ma' ribavirin.

Infezzjoni fl-istess waqt b'HIV-HCV

Jekk jogħġbok irreferi ghas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott tal-prodotti mediċinali antiretrovirali li jkunu ser jittiehdu fl-istess waqt mat-terapija ta' HCV għall-gharfien u l-immaniġġar ta' tossiċitajiet speċifiċi għal kull prodott u l-potenzjal ta' tossiċitajiet li jikkoinċidu ma' Pegasys waħdu jew ma' ribavirin. Fl-istudju NR15961, f'pazjenti kkurati fl-istess ħin b'stavudine u b'terapija b'interferon flimkien ma' ribavirin jew mingħajru, l-inċidenza ta' pankreatite u/jew aċidożi lattika kienet ta' 3% (12/398).

Pazjenti ko-infettati b'HIV u li jkunu qed jirċievu Terapija Anti-Retrovirali Attiva Hafna (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*) jistgħu ikunu f'riskju akbar li jiżviluppaw aċidożi lattika. Għandu jkun hemm attenzjoni meta jiżiedu Pegasys u ribavirin ma' terapija HAART (ara l-SmPC ta' ribavirin).

Pazjenti ko-infettati li għandhom ċirrozi avanzata u li qed jirċievu HAART jistgħu jkunu ukoll f'riskju ikbar ta' dekompensazzjoni epatika u possibilmewt jekk jiġu kkurati b'ribavirin flimkien ma' interferons, fosthom Pegasys. Varjabbli tal-linja bażi f'pazjenti ko-infettati li għandhom ċirrozi li jistgħu jkunu assoċjati ma' dekompensazzjoni epatika jinkludu: żieda tal-bilirubin fis-serum, tnaqqis fl-emoglobina, żieda fl-alkaline phosphatase jew tnaqqis fl-għadd ta' plejtlits, u kura b'didanosine (ddI).

L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minħabba żieda fir-riskju ta' anemija (ara sezzjoni 4.5).

Waqt il-kura, pazjenti ko-infettati għandhom jiġu ssorveljati bir-reqqa għal sinjali u sintomi ta' dekompensazzjoni tal-fwied (inkluż axxite, enċefalopatija, fsada variceali, funzjoni sintetika tal-fwied indebolita; eż., punteġġ Child-Pugh ta' 7 jew akbar). Il-punteġġ Child-Pugh jista' jiġi affettwat minn fatturi relatati mal-kura (jiġifieri iperbilirubinimja indiretta, albumin imnaqqas) u mhux neċessarjament attribwit għal dekompensazzjoni tal-fwied. Kura b'Pegasys għandha titwaqqaf minnufih f'pazjenti b' dekompensazzjoni tal-fwied.

F'pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV, dejta limitata dwar l-effikaċja u s-sigurtà hija disponibbli f'pazjenti b'għadd ta' CD4 inqas minn 200 ċelluli/ μ l. Għalhekk għandu jkun hemm kawtela fil-kura ta' pazjenti b'għadd ta' CD4 baxx.

Disturbi dentali u paradentali

Disturbi dentali u paradentali, li jistgħu jwasslu għal telf ta' snien, kienu rrapportati f'pazjenti li rċewew terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin. Barra minn hekk, waqt kura fit-tul bit-taħtila ta' Pegasys u ribavirin, halq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u lill-membrana mukuża tal-halq. Il-pazjenti għandhom jaħslu snienhom sew darbejn kuljum u jkollhom eżaminazzjonijiet dentali regolari. Barra minn hekk, xi pazjenti jista' jkollhom esperjenza ta' rimettar. Jekk isseħħ din ir-reazzjoni, għandom jiġu rakkomandati biex ilaħalhu ħalqhom sew wara.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih benzyl alcohol. Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi. L-amministrazzjoni ġol-vina ta' benzyl alcohol giet assoċjata ma' avvenimenti avversi serji u mewt fi trabi tat-twelid ("*gasping syndrome*"). M'għandux jingħata lill-trabi prematuri jew trabi tat-twelid. Jista' jikkawża reazzjonijiet tossiċi u reazzjonijiet anafilattojdi fi trabi u tfal b'età sa 3 snin.

Volumi għoljin għandhom jintużaw b'kawtela u biss jekk ikun meħtieġ, speċjalment f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied jew tal-kliewi minħabba r-riskju ta' akkumulazzjoni u tossiċità (aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*).

Dan il-prodott mediċinali fih polysorbate 80. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi.

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

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

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Għoti ta' Pegasys 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat f'irġiel f'saħħithom ma wera l-ebda effett fuq il-profilu farmakokinetiċi ta' mephenytoin, dapsone, debrisoquine u tolbutamide, li jissuggerixxi li Pegasys m'għandu l-ebda effett fuq l-attività metabolika *in vivo* tal-isożimi 3A4, 2C9, 2C19 u 2D6 taċ-ċitokromju P450.

Fl-istess studju, kienet osservata zieda ta' 25% fl-AUC ta' theophylline (markatur tal-attività taċ-ċitokromju P450 1A2), li turi li Pegasys huwa impeditur tal-attività taċ-ċitokromju P450 1A2. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' theophylline għandhom ikunu monitorati u tibdiliet xierqa fid-doża ta' theophylline għandhom isiru għal pazjenti li jieħdu theophylline u Pegasys flimkien. L-interazzjoni bejn theophylline u Pegasys huwa probabli li tkun l-oġġet wara aktar minn 4 ġimgħat ta' terapija b'Pegasys.

Pazjenti nfettati biss b'HCV u pazjenti nfettati biss b'HBV

Fi studju farmakokinetiku ta' 24 pazjent b'HCV li kienu qed jirċievu terapija ta' manteniment ta' methadone fl-istess hin (doża medjana ta' 95 mg; firxa ta' 30 mg sa 150 mg), kura b'Pegasys 180 mikrogramma sc darba fil-ġimgħa għal 4 ġimgħat kienet assoċjata ma' livelli medji ta' methadone li kienu 10% sa 15% oġġet mil-linja bażi. Is-sinifikat kliniku ta' din is-sejba mhux magħruf; madanakollu, l-pazjenti għandhom jiġu sorveljati għal sinjali u sintomi ta' tossiċità ta' methadone. Ir-riskju ta' titwil ta' QTc għandu jiġi kkunsidrat, speċjalment f'pazjenti fuq doża għolja ta' methadone.

Permezz ta' effett inibitorju fuq inosine monophosphate dehydrogenase, ribavirin jista' jinterferixxi mal-metaboliżmu ta' azathioprine u possibbilment iwassal għall-akkumulazzjoni ta' 6-methylthioinosine monophosphate (6-MTIMP), li kienet assoċjata ma' majelotossiċità f'pazjenti kkurati b'azathioprine. L-użu ta' peginterferon alfa-2a u ribavirin flimkien ma' azathioprin għandu jiġi evitat. F'każijiet individwali fejn il-benefiċċju tal-għoti ta' ribavirin flimkien ma' azathioprine jiġġustifika r-riskju potenzjali, huwa rakkomandat li ssir sorveljanza ematoloġika mill-viċin waqt l-użu flimkien ma' azathioprine biex jiġi identifikati sinjali ta' majelotossiċità, u f'dan il-waqt il-kura b'dawn il-prodotti mediċinali għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Riżultati minn sotto-studji farmakokinetiċi ta' provi piviali ta' fażi III ma wrew l-ebda interazzjoni farmakokinetika ta' lamivudine fuq Pegasys f'pazjenti b'HBV jew bejn Pegasys u ribavirin f'pazjenti b'HCV.

Prova klinika li nvestigat it-taħlita ta' telbivudine 600 mg kuljum, ma' interferon alfa-2a pegilat, 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa permezz ta' għoti minn taħt il-ġilda għall-kura ta' HBV, tindika li t-taħlita hija assoċjata ma' zieda fir-riskju ta' żvilupp ta' newropatija periferali. Il-mekkaniżmu ta' dawn l-avvenimenti mhux magħruf; għalhekk, kura b'telbivudine flimkien ma' interferons oħra (pegilat jew standard) tista' tinvolvi wkoll riskju żejjed. Barra dan, il-benefiċċju tat-taħlita ta' telbivudine ma' interferon alfa (pegilat jew standard) bħalissa mhux stabbilit. Għalhekk, it-taħlita ta' Pegasys ma' telbivudine hija kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

Pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV

Ma kienet osservata l-ebda evidenza apparenti ta' interazzjoni ta' mediċini f'47 pazjent ko-infettati b'HIV-HCV li temmew substudju farmakokinetiku ta' 12-il ġimgħa li eżamina l-effett ta' ribavirin fuq il-fosforilizzazzjoni intraċellulari ta' uħud mill-inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (lamivudine u zidovudine jew stavudine). Madanakollu, minhabba varjabilità għolja, l-intervalli ta' kunfidenza kienu wiesgħa sew. L-espożizzjoni fil-plażma ta' ribavirin ma deherx li kienet affettwata mill-għoti fl-

istess hin ta' inibituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs - *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*).

L-ghoti ta' ribavirin flimkien ma' didanosine mhux rakkomandat. L-espożizzjoni għal didanosine jew għall-metabolit attiv tiegħu (dideoxyadenosine 5'-triphosphate) tiżdied *in vitro* meta didanosine jingħata flimkien ma' ribavirin. Rapporti ta' insuffiċjenza epatika fatali kif ukoll newropatija periferali, pankreatite, u iperlaktejtimja sintomatika/aċidożi lattika kienu rrapportati bl-użu ta' ribavirin.

Kienet irrappurtata anemija li marret għall-agħar minhabba ribavirin meta zidovudine huwa parti mill-kors użat għall-kura ta' HIV għalkemm il-mekkaniżmu eżatt għad irid jinstab. L-użu ta' ribavirin flimkien ma' zidovudine mhux rakkomandat minhabba żieda fir-riskju ta' anemija (ara sezzjoni 4.4). Għandha tingħata konsiderazzjoni għas-sostituzzjoni ta' zidovudine f'kors ta' terapija anti-retrovirali kombinata jekk din tkun diġà stabbilita. Dan ikun importanti b'mod partikolari f'pazjenti b'passat magħruf ta' anemija ikkaġunata minn zidovudine.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' peginterferon alfa-2a f'nisa tqal. Studji f'annimali b'interferon alfa-2a urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3) u mhux magħruf r-riskju potenzjali fuq in-nies. Pegasys għandu jintuża waqt it-tqala biss jekk il-benefiċċju potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk peginterferon alfa-2a/metaboliti jiġux eliminati fil-halib tas-sider tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fi trabi li jkunu qed jitreddgħu, it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel ma tinbeda l-kura.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effetti ta' peginterferon alfa-2a fuq il-fertilità fin-nisa. Kien osservat titwil fiċ-ċiklu mestrwali b'peginterferon alfa-2a f'xadni femminili (ara sezzjoni 5.3).

Użu ma' ribavirin

Effetti teratoġeniċi sinifikanti u/jew effetti embrijoċidi deheru f'kull speċi ta' annimal li kien espost għal ribavirin. Terapija b'ribavirin hija kontraindikata f'nisa waqt it-tqala. Għandu jkun hemm attenzjoni kbira biex ma jkunx hemm tqala ta' pazjenti nisa jew ta' siehba ta' pazjenti rġiel li qed jieħdu Pegasys f'taħlita ma' ribavirin. Pazjenti nisa li jistgħu jinqabdu tqal iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 4 xhur wara li tkun intemmet il-kura.

Pazjenti rġiel jew is-sieħba femminili tagħhom iridu jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 7 xhur wara li tkun intemmet il-kura. Jekk jogħġbok ara l-SmPC ta' ribavirin

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Pegasys għandu effett zġħir jew moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti li jiżviluppaw sturdament, konfużjoni, ngħas jew gheja għadhom ikunu avżati sabiex jevitaw li jsuqu jew ihaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Policitemija vera u tromboċitemija essenzjali

Riżultati minn studji kliniċi u analiżi retrospettiva f'pazjenti b'policitemija vera u tromboċitemija essenzjali ma wrew l-ebda effett sekondarju addizzjonali minbarra dawk osservati f'pazjenti b'CHB jew CHC, u kif elenkat fit-Tabella 9.

L-effetti sekondarji l-aktar frekwenti huma sintomi li jixbhu lill-influenza, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni, newropatiji sensorjali periferali, disturbi viżivi, dipressjoni ta' Grad 1/2, lewkopenija, żidiet fit-transaminases ASAT tal-fwied, pressjoni għolja, għeja, limfopenija, anemija u limfoċitopenija, dijarea, dardir, uġiġh ta' ras, uġiġh muskolu-skelettrali, effetti tossiku fil-ġilda, astenja, u sintomi gastro-intestinali.

Epatite B kronika f'pazjenti adulti

Fi provi kliniċi ta' 48 ġimgħa ta' trattament u 24 ġimgħa ta' segwitu, il-profil ta' sigurtà ta' Pegasys f'CHB kien simili għal dak osservat f'CHC. Bl-eċċezzjoni tad-deni, il-frekwenza tal-maġġoranza tar-reazzjonijiet avversi rrapportati kienet inqas sew f'pazjenti b'CHB li kienu ttrattati b'monoterapija ta' Pegasys meta mqabbla ma' pazjenti b'CHC ittrattati b'monoterapija ta' Pegasys (ara Tabella 9). Każijiet avversi sehhew fi 88% tal-pazjenti ttrattati b'Pegasys meta mqabbel ma' 53% tal-pazjenti fil-grupp ta' paragon b'lamivudine, filwaqt li 6% tal-pazjenti ttrattati b'Pegasys u 4% tal-pazjenti ttrattati b'lamivudine kellhom każijiet avversi serji waqt l-istudji. Każijiet avversi jew anormalitajiet tal-laboratorju wasslu għal twaqqif tat-trattament b'Pegasys f'5% tal-pazjenti, filwaqt li anqas minn 1% tal-pazjenti waqqfu t-trattament b'lamivudine għal dawn ir-raġunijiet. Il-persentaġġ ta' pazjenti b'ċirrozi li waqqfu t-trattament kien simili għal dak tal-popolazzjoni globali f'kull grupp ta' trattament.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti adulti

Il-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss b'Pegasys huma simili għal dawk irrappurtati b'interferon alfa-2a (ara Tabella 9). Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar ta' spiss b'Pegasys 180 mikrogramma fil-biċċa l-kbira kienu ħfief għall-moderati fis-severità tagħhom u kienu kkontrollati mingħajr ma kien hemm bżonn li tinbidel id-doża jew li titwaqqaf it-terapija.

Epatite Ċ kronika f'pazjenti li ma rrispondewx qabel

Globalement, f'pazjenti li ma rrispondewx qabel, il-profil ta' sigurtà ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin kien simili għal dak ta' pazjenti li qatt ma kienu ħadu kura qabel. Fi prova klinika ta' pazjenti li ma rrispondewx għal interferon alfa-2b pegilat/ribavirin mogħti qabel, li esponiet il-pazjenti għal 48 jew 72 ġimgħa ta' kura, il-frekwenza ta' waqfien minhabba avvenimenti avversi jew anormalitajiet tal-laboratorju kkawżati minn kura ta' Pegasys u kura ta' ribavirin kienet ta' 6% u 7% rispettivament, fil-gruppi ta' 48 ġimgħa u 12% u 13%, rispettivament, fil-gruppi ta' 72 ġimgħa. B'mod simili għall-pazjenti b'ċirrozi jew li qed jiżviluppaw ċirrozi, il-frekwenza ta' waqfien minn kura ta' Pegasys u kura ta' ribavirin kienet oġġla fil-gruppi ta' kura ta' 72 ġimgħa (13% u 15%) meta mqabbel mal-gruppi ta' 48 ġimgħa (6% u 6%). Pazjenti li waqfu terapija ta' qabel b'interferon alfa-2b pegilat/ribavirin minhabba tossiċità ematoloġika kienu esklużi minn din il-prova.

Fi prova klinika oħra, pazjenti b'fibrozi avanzata jew ċirrozi li ma rrispondewx (punteġġ Ishak ta' 3 sa 6) u għadd tal-plejtlits fil-linja bażi baxx sa 50 000 ċellula/mm³ kienu kkurati għal 48 ġimgħa. Anormalitajiet ematoloġiċi tal-laboratorju osservati waqt l-ewwel 20 ġimgħa tal-prova kienu jinkludu anemija (26% tal-pazjenti kellhom livell tal-emoglobina ta' <10 g/dL), newtopenija (30% kellhom ANC <750 ċellula/mm³), u tromboċitopenija (13% kellhom għadd tal-plejtlits <50 000 ċellula/mm³) (ara sezzjoni 4.4).

Infezzjoni fl-istess hin b'epatite C kronika u b'HIV

F'pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV, il-profil ta' reazzjonijiet avversi kliniċi rrapportati għal Pegasys, waħdu jew f'taħlita ma' ribavirin, kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti infettati biss b'HCV. Għall-pazjenti b'HIV-HCV li qed jirċievu terapija kombinata b'Pegasys u ribavirin kienu rrapportati effetti mhux mixtieqa oħra $f \geq 1\%$ sa $\leq 2\%$ tal-pazjenti: iperlatticiċdemija/aċidożi lattika, influwenza, pnemonja, nuqqas ta' stabbiltà emozzjonali, apatija, tinnitus, ugiġh fil-faringi u l-laringi, kelite, lipodistrofija miksuba u kromaturja. Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fl-għadd assolut ta' ċelluli CD4+ fl-ewwel 4 ġimgħat mingħajr tnaqqis fil-persentaġġ ta' ċelluli CD4+. It-tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli CD4+ kien riversibbli hekk kif tnaqqset id-doża jew twaqqfet it-terapija. L-użu ta' Pegasys ma kellu l-ebda impatt negattiv li seta jġi osservat fuq il-kontroll tal-viremija ta' HIV waqt it-terapija jew waqt segwitu. Dejta limitata dwar is-sigurtà hija disponibbli f'pazjenti ko-infettati b'għadd ta' ċelluli CD4+ ta' $< 200/\mu\text{l}$.

Lista f'tabella ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 9 hija sommarju tal-effetti mhux mixtieqa rrapportati b'monoterapija ta' Pegasys f'pazjenti adulti b'CHB jew CHC u b'Pegasys f'taħlita flimkien ma' ribavirin f'pazjenti b'CHC. Effetti mhux mixtieqa rrapportati fi studji kliniċi huma miġbura skont il-frekwenza kif ġej: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari ħafna ($< 1/10000$). Għal rapporti spontani ta' effetti mhux mixtieqa minn esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, il-frekwenza mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 9: Effetti mhux mixtieqa irrappurtati fi provi kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq b'monoterapija b'Pegasys jew flimkien ma' ribavirin

Sistema tal-gisem	Komuni ħafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari ħafna	Frekwenza mhux magħrufa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Bronkite, infezzjoni tas-sistema respiratorja ta' fuq, kandidjażi fil-halq, herpes simplex, infezzjonijiet mill-moffa, virali u mill-batterja	Pnemonja, infezzjoni tal-gilda	Endokardite, otite esterna		Sepsi
Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)			Neoplażma epatika			
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Tromboċitopenija, anemija, limfo-adenopatija		Panċitopenija	Anemija aplastika	Aplasija pura ta' ċelluli l-homor
Disturbi fis-sistema immuni			Sarkojdożi, tirojdite	Anafilassi, lupus erythematosus sistemika, artrite rewmatojda	Purpura tromboċitopenika idjopatika jew trombotika	Rifjut ta' trapijant tal-fwied u tal-kliewi, il-marda Vogt-Koyanagi-Harada

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi fis-sistema endokrinarja		Ipotirojdiżmu, ipertirojdiżmu	Dijabete	Ketoaċidożi dijabetika		
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Anoressija		Deidratazzjoni			
Disturbi psikjatriċi	Depressjoni*, ansjetà, insomnja*	Aggressjoni, tibdil fil-burdata, disturbi emozzjonali, nervi, tnaqqis fil-libido	Ħsibijiet ta' suwiċidju, alluċinazzjonijiet	Suwiċidju, disturb psikotiku		Manija, disturbi bipolari, ħsibijiet ta' omiċidju
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġħ ta' ras, sturdament*, tfixkil fil-konċentrazzjoni	Sinkope, emigranja, indeboliment fil-memorja, debbulizza, ipoestesija, iperestesija, parestesija, tregħid, disturb fit-toġhma, inkubi, nġhas	Newropatija periferali	Koma, konvulżjonijiet, paralisi fil-wiċċ		Iskemija ċerebrali
Disturbi fl-ġhajnejn		Vista imċajpra, uġiġħ fl-ġhajn, infjammazzjoni fl-ġhajn, gżeroftalmja	Emorraġija fir-retina	Newropatija ottika, papilledima, disturb vaskulari fir-retina, retinopatija, ulċera fil-korneja	Telf tal-vista	Distakk seruż tar-retina, Newrite ottika
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Vertigo, uġiġħ fil-widna	Telf tas-smiġħ			
Disturbi fil-qalb		Takikardija, edima periferali, palpitazzjonijiet		Infart mijokardijaku, insuffiċjenza kongestiva tal-qalb, kardjomijopatiġja, anġina, aritmija, fibrillazzjoni atriġjali, perikardite, takikardija supraventrikolari		
Disturbi vaskulari		Fwawar	Pressjoni għolja	Emorraġija ċerebrali, vaskulite		Iskemija periferali

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Qtugħ ta' nifs, sogħla	Qtugħ ta' nifs meta tithabat, epistassi, nażofaringġite, kongestjoni fis-sinus, kongestjoni tal-imnieher, rinite, uġiġħ fil-grizmejn	Tharħir	Pnewmonite interstizjali inkluż riżultat fatali, emboliżmu pulmonari		Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun ^s
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea*, tqalligħ*, uġiġħ addominali*	Rimettar, dispepsja, disfagġja, ulċeri fil-ħalq, ħanek inixxi d-demmi, infjammazzjoni tal-ilsien, stomatite, gass, ħalq xott	Telf ta' demmi gastro-intestinali	Ulċera peptika, pankreatite		Kolite iskemika, pigmentazzjoni tal-ilsien
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			Il-fwied mjaħdimx normali	Insuffiċjenza epatika, kolangite, fwied xahmi		
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Alopeċja, dermatite, ħakk, ġilda xotta	Psorjasi urtikarja, ekżema, raxx, żieda fl-għaraq, disturb fil-ġilda, reazzjoni ta' fotosensittività, tgħereq hafna matul il-lejl			Sindrome ta' Stevens-Johnson, nekrolisi tossika tal-epidermide, angioedima, eritema multiforme	
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Mijaġġja, artralġja	Uġiġħ fid-dahar, artrite, indebboliment tal-muskoli, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ muskolu-skelettriku, bughawwieġ fil-muskoli		Mijosite		Rabdomiolisi
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja				Insuffiċjenza tal-kliwi		
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Impotenza				

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni	Mhux komuni	Rari	Rari hafna	Frekwenza mhux maghrufa
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni, roġħda*, uġiġħ*, astenja, għeja, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni*, irritabilità*	Uġiġħ fis-sider, mard li jixbaħ l-influwenza, tħossok ma tiflaħx, letarġija, fwawar, għatx				
Ivestigazzjonijiet		Tnaqqis fil-piż				
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura				Doża eċċessiva tas-sustanza		

* Dawn ir-reazzjonijiet avversi kienu komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$) f'pazjenti b'CHB kkurati b'monoterapija ta' Pegasys

§ Tikketta tal-klassi għall-prodotti li fihom interferon, ara taħt Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun

Każijiet ta' pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun (PAH – *pulmonary arterial hypertension*) kienu rrappurtati bi prodotti li fihom interferon alfa, b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal PAH (bħal pressjoni portali għolja, infezzjoni bl-HIV, ċirrozi). Avvenimenti kienu rrappurtati f'diversi hinijiet, tipikament diversi xhur wara li nbdiet il-kura b'interferon alfa.

Riżultati tal-laboratorju

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' riżultati tal-laboratorju mhux normali: zieda fl-ALT, zieda fil-bilirubina, disturbi fl-elettroliti (ipokalemija, ipokalcimija, ipofosfatimija), iperglicemija, ipoglicemija u zieda fit-trigliceridi (ara sezzjoni 4.4). Kemm b'Pegasys bħala monoterapija, kif ukoll b'terapija kombinata ma' ribavirin, sa 2% mill-pazjenti kellhom zieda fil-livelli tal-ALT li wasslet għal bidla fid-doża jew għall-waqfien tal-kura.

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' tnaqqis fil-valuri ematoloġiċi (lewkopenija, newtopenija, limfopenija, tromboċitopenija u emoglobina), li ġeneralment marru għall-aħjar b'bidla fid-doża, u reġġu lura għal-livelli ta' qabel bdiet il-kura fi żmien 4-8 ġimgħat wara li waqfet it-terapija (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Newtopenija moderata (ANC: $0.749 - 0.5 \times 10^9/L$) u severa (ANC: $< 0.5 \times 10^9/L$) kienet osservata rispettivament f'24% (216/887) u f'5% (41/887) tal-pazjenti li rċewu Pegasys 180 mikrogramma u ribavirin 1 000/1 200 milligramma għal 48 ġimgħa.

Anti-korpi kontra interferon

1-5% tal-pazjenti kkurati b'Pegasys żviluppaw anti-korpi newtralizzanti kontra interferon. Bħal b'interferoni oħra, kienet osservata inċidenza oġġla ta' anti-korpi newtralizzanti f'CHB. Madanakollu, dan ma kienx ikkorrelat ma' nuqqas ta' rispons terapewtiku fl-ebda marda.

Funzjoni tat-tirojde

Kura b'Pegasys kienet assoċjata ma' anormalitajiet ta' sinifikanza klinika fir-riżultati tal-laboratorju tat-tirojde li kellhom bżonn intervent kliniku (ara sezzjoni 4.4). Il-frekwenzi osservati (4.9%) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Pegasys/ribavirin (NV15801) huma simili għal dawk osservati b'interferoni oħrajn.

Riżultati tal-laboratorju f'pazjenti infettati b'HIV-HCV fl-istess waqt

Għalkemm tossiċitajiet ematoloġiċi ta' newtopenija, tromboċitopenija u anemija sehhew aktar ta' spiss f'pazjenti b'HIV-HCV, il-maġġoranza setgħu jiġu kkontrollati permezz ta' modifikazzjoni tad-doża u l-użu ta' fatturi tat-tkabbir u f'każijiet rari biss kien meħtieġ waqfien bikri tal-kura. Tnaqqis fil-livelli ta' ANC taħt 500 ċellula/mm³ kien osservat fi 13% u fi 11% tal-pazjenti li rċewew Pegasys waħdu jew f'terapija kombinata, rispettivament. Tnaqqis fil-plejtlits taħt 50 000 ċellula/mm³ kien osservat f'10% u fi 8% tal-pazjenti li rċewew Pegasys waħdu jew f'terapija kombinata, rispettivament. Anemija (emoglobina < 10g/dL) kienet irrappurtata f'7% u f'14% tal-pazjenti kkurati b'Pegasys waħdu jew f'terapija kombinata, rispettivament.

Popolazzjoni pedjatrika

Epatite B kronika

Fi prova klinika (YV25718) b'111-il pazjent pedjatriku (età minn 3 snin sa 17-il sena) ittrattati b'Pegasys għal 48 ġimgħa, il-profil ta' sigurtà kien konsistenti ma' dak osservat f'adulti b'CHB u f'pazjenti pedjatriċi b'CHC.

Il-bidliet medji mil-linja bażi fit-tul u l-piż għall-punteġġi Z tal-età f'Ġimgħa 48 tat-trattament fl-istudju YV25718 kienu -0.07 u -0.21 (n=108 u n= 106 rispettivament) għall-pazjenti b'Pegasys meta mqabbla ma' -0.01 u -0.08 (n=47 kull wieħed) f'pazjenti mhux ittrattati. F'Ġimgħa 48 ta' trattament b'Pegasys, kien osservat tnaqqis fil-perċentili tat-tul jew tal-piż ta' aktar minn 15-il perċentili fuq il-kurvi tat-tkabbir normattiv f'6% tal-pazjenti għat-tul u fi 13% tal-pazjenti għall-piż, filwaqt li fil-grupp mhux ittrattat dan sehh fi 2% tal-pazjenti għat-tul u f'9% tal-pazjenti għall-piż. L-irkupru fit-tkabbir wara t-trattament kien osservat fil-maġġoranza tal-pazjenti fi studji ta' segwitu għal żmien qasir (81% sa sentejn) u fit-tul (82% sa 5 snin).

Epatite Ċ kronika

Fi prova klinika b'114-il pazjent pedjatriku (età minn 5 snin sa 17-il sena) ikkurati b'Pegasys waħdu jew flimkien ma' ribavirin (ara sezzjoni 5.1), modifikazzjonijiet fid-doża kienu meħtieġa f'madwar terz tal-pazjenti, l-aktar komuni minhabba newtopenija u anemija. B'mod ġenerali, il-profil ta' sigurtà osservat f'pazjenti pedjatriċi kien simili għal dak osservat fl-adulti. Fl-istudju pedjatriku, l-aktar reazzjonijiet avversi komuni f'pazjenti kkurati b'terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin għal perġodu sa 48 ġimgħa kienu marda li tixbah lill-influenza (91%), uġiġh ta' ras (64%), disturb gastro-intestinali (56%), u reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (45%). Lista shiħa ta' reazzjonijiet avversi rrappurtati f'dan il-grupp ta' kura (n=55) hija pprovduta f'Tabella 10. Seba' pazjenti li rċewew kura kombinata ta' Pegasys u ribavirin għal 48 ġimgħa waqqfu t-terapija għal raġunijiet ta' sigurtà (depressjoni, valutazzjoni psikjatrika mhux normali, telf temporanju tal-vista, tnixxija mir-retina, ipergliċemija, dijabete mellitus tip 1, u anemija). Il-biċċa l-kbira tar-rezzjonijiet avversi rrappurtati fl-istudju kienu hfief jew moderati fis-severità tagħhom. Reazzjonijiet avversi severi kienu rrappurtati f'żewġ pazjenti fil-grupp ta' terapija kombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin (ipergliċemija u tnehhija tal-marrara).

F'pazjenti pedjatriċi kien osservat inibizzjoni tat-tkabbir (ara sezzjoni 4.4). Pazjenti pedjatriċi ttrattati b'terapija kkombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin urew ittardjar fiż-żidiet fil-piż u t-tul wara 48 ġimgħa ta' terapija meta mqabbel mal-linja bażi. Il-perċentili tal-'piż għall-età' u t-'tul għall-età' tal-pazjent tal-popolazzjoni normattiva naqsu matul it-trattament. Fi tmiem is-segwitu ta' sentejn wara t-trattament, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kienu reggħu lura għall-perċentili normattivi tal-kurva tat-tkabbir għall-piż u t-tul fil-linja bażi (il-perċentili tal-piż medju kien ta' 64% fil-linja bażi u 60% sentejn wara t-trattament; il-perċentili tat-tul medju kien ta' 54% fil-linja bażi u 56% sentejn wara t-trattament). Fit-tmiem tat-trattament, 43% tal-pazjenti kellhom tnaqqis fil-perċentili tal-piż ta' 15-il perċentili jew aktar, u 25% (13 minn 53) kellhom tnaqqis fil-perċentili tat-tul ta' 15-il perċentili jew aktar fuq il-kurvi tat-tkabbir normattiv. Sentejn wara t-trattament, 16% (6 minn 38) tal-pazjenti baqgħu 15-il perċentili jew aktar taħt il-kurva tal-piż fil-linja bażi tagħhom u 11% (4 minn 38) baqgħu 15-il perċentili jew aktar taħt il-kurva tat-tul fil-linja bażi tagħhom.

55% (21 minn 38) tal-individwi li temmew l-istudju originali rregistraw fil-programm ta' segwitu fit-tul li jestendi sa 6 snin wara t-trattament. L-istudju wera li l-irkupru fit-tkabbir ta' wara t-trattament sentejn wara li ntemm it-trattament kien miżmum sa 6 snin wara li ntemm it-trattament. Għal flit individwi li kienu aktar minn 15-il perċentili taht il-kurva tat-tul tagħhom fil-linja bażi sentejn wara li ntemm it-trattament, reġġu lura għall-perċentili ta' tul li jaqblu mal-linja bażi 6 snin wara li ntemm it-trattament jew kien identifikat fattur kawżali mhux relatat mat-trattament. L-ammont ta' dejta disponibbli mhux biżżejjed biex wiehed jikkonkludi li inibizzjoni tat-tkabbir ikkawżata minn esponiment għal Pegasys hija dejjem reversibbli.

Tabella 10: Reazzjonijiet avversi rrapportati fost pazjenti pedjatriċi infettati b'HCV u assenjati għal Pegasys flimkien ma' ribavirin fi studju NV17424

Sistema tal-ġisem	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		Mononukleos infettiva, faringite kkawżata minn streptokokki, influwenza, gastroenterite virali, kandidjasi, gastroenterite, aġġess f'sinna, hordeolum, infezzjoni fl-apparat tal-awrina, nażofaringite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		Anemija
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Tnaqqis fl-aptit	Iperglicemija, dijabete mellitus tip 1
Disturbi psikjatriċi	Nuqqas ta' rqaq	Depressjoni, ansjetà, allucinazzjonijiet, mgiba mhux normali, aggressjoni, rabja, disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni/attività żejda
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigh ta' ras	Sturdament, disturb fl-attenzjoni, emigranja
Disturbi fl-għajnejn		Telf temporanju tal-vista, nixxija mir-retina, indeboliment tal-vista, irritazzjoni fl-għajn, ugħigh fl-għajn, ħakk fl-għajn
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika		Ugħigh fil-widnejn
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		Qtuġh ta' nifs, epistassi
Disturbi gastro-intestinali	Disturb gastro-intestinali	Ugħigh fil-parti ta' fuq tal-addome, stomatite, tqalligh, stomatite bl-afta, disturb orali
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Raxx, ħakk, alopeċja	Wiċċ minfuħ, infafet ikkawżati mill-mediċina
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Ugħigh muskolu-skelettriku	Ugħigh ta' dahar, ugħigh fl-estrematajiet
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja		Disurja, inkontinenza, disturb fl-apparat tal-awrina
Disturbi fis-sistema riproduttiva u fis-sider		Nixxija mill-vaġina
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Marda li tixbah l-influwenza, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, irritabilità, għeja	Deni, ematoma fis-sit fejn ittaqbet il-vina, ugħigh
Investigazzjonijiet		Valutazzjoni psikjatrika mhux normali
Proċeduri kirurġiċi u mediċi		Tneħħija ta' sinna, tneħħija tal-marrara
Ċirkustanzi soċjali		Problema fl-edukazzjoni

Valuri tal-laboratorju

Tnaqqis fl-emoglobina, newtrofili, plejtlits jew żieda fl-ALT jistgħu jeħtieġu tnaqqis fid-doża jew twaqqif permanenti mill-kura (ara sezzjoni 4.2). Il-biċċa l-kbira tal-anormalitajiet tal-laboratorju

nnutat matul il-prova klinika reġġu lura għal-livelli fil-linja bażi fi żmien qasir wara t-twaqqif tal-kura.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Doži eċċessivi li jvarjaw minn żewġ injezzjonijiet fi ġranet konsekuttivi (minflok interval ta' ġimgha) sa injezzjonijiet ta' darba kuljum għal ġimgha waħda (jiġifieri, 1 260 mikrogramma/ġimgha) kienu rrapportati. L-ebda minn dawn il-pazjenti ma kellhom sintomi mhux tas-soltu, serji jew li tellfu l-kura. Doži sa 540 u 630 mikrogramma fil-ġimgha kienu mogħtija fi provi kliniċi f'każijiet ta' karċinoma taċ-ċelluli renali u lewkimja majelogenika kronika, rispettivament. Tossiċitajiet li llimitaw id-doża kienu għeja, livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied, newtopenija u tromboċitopenija, konsistenti ma' terapija b'interferon.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunostimulanti, interferoni, Kodiċi ATC: L03AB11

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-konjugazzjoni tar-reagent PEG (bis-monomethoxypolyethylene glycol) ma' interferon alfa-2a jiffirma interferon alfa-2a pegilat (Pegasys). Pegasys *in vitro* għandu l-attivitajiet antivirali u antiproliferattivi li huma karatteristiċi ta' interferon alfa-2a.

Interferon alfa-2a huwa kkonjugat ma' bis-[monomethoxy polyethylene glycol] fi grad ta' sostituzzjoni ta' *mole* waħda ta' polymer/*mole* ta' proteina. Il-piż molekulari medju huwa ta' madwar 60 000 li minnu l-parti tal-proteina tikkostitwixxi madwar 20 000.

Effetti farmakodinamiċi

Il-livelli ta' RNA ta' HCV jonqsu b'mod bi-fażiku f'pazjenti b'epatite Ċ li kellhom rispons għal-kura b'180 mikrogramma Pegasys. L-ewwel fażi tat-tnaqqis isseħħ bejn 24 sa 36 siegħa wara l-ewwel doża ta' Pegasys u hija segwita mit-tieni fażi ta' tnaqqis li tkompli fir-raba' sa 16-il ġimgha f'pazjenti li jilhqas rispons sostenut. Ribavirin ma kellu l-ebda effett sinifikanti fuq il-kinetiċi virali tal-bidu fl-ewwel 4 sa 6 ġimghat f'pazjenti li kienu kkurati bit-tahlita ta' ribavirin u interferon alfa-2a pegilat jew interferon alfa.

Effikaċja klinika u sigurtà

Poliċitemija vera u tromboċitemija essenzjali

Ir-riżultati tal-effikaċja huma bbażati primarjament fuq data biblijografika minn żewġ studji open-label, prospettivi, mibdija mill-investigatur, MPD-RC 112 u MPD-RC 111.

Studju MPD-RC 112

Il-prova ta' fażi III, b'aktar minn ċentru wieħed, open-label, mibdija mill-investigatur u randomised, imwettqa mill-Konsorzju tar-Riċerka dwar Disturbi Majeloproliferattivi (MPD-RC - *Myeloproliferative Disorders Research Consortium*) qabblat hydroxyurea (HU) ma' PEG-IFN- α -2a

f'pazjenti b'riskju għoli li qatt ma kienu ġew ittrattati qabel (TN - *treatment-naïve*), bi tromboċitemija essenzjali (ET - *essential thrombocythaemia*; n=81) jew policitemija vera (PV - *polycythaemia vera*; n=87) (NCT01259856/MPD-RC 112). Il-punt finali primarju kien ir-rata ta' rispons shiħ (CR - *complete response*) skont il-kriterji tal-European LeukaemiaNet (ELN) fi 12-il xahar ta' trattament. Is-CR kien definit bħala għadd ta' plejtlits ta' $<400 \times 10^9/L$, HCT ta' $<45\%$ mingħajr flebotomija għal pazjenti b'PV biss, għadd ta' ċelluli bojod tad-demem ta' $<10 \times 10^9/L$, riżoluzzjoni ta' splenomegalija, u riżoluzzjoni ta' sintomi relatati mal-marda (disturbi mikrovaskulari, uġiġħ ta' ras, u ħakk). PEG-IFN- α -2a ngħata mill-pazjent innifsu taħt il-ġilda b'doża ta' 45 mikrogramma/ġimġha u kien ittitrat f'żidiet ta' 45 mikrogramma kull xahar sa massimu ta' 180 mikrogramma/ġimġha. HU nbeda b'500 mg darbtejn kuljum.

Total ta' 168 pazjent kienu rreġistrati u randomised għall-gruppi ta' trattament (86 għal HU, 82 għal PEG-IFN- α -2a). Fil-linja bażi, l-età medja kienet ta' 63 u 60 sena u t-tul medju ta' ET/PV kien ta' 3.1 u 2.6 xhur fil-gruppi ta' HU u PEG-IFN- α -2a, rispettivament. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 81.0 ġimġha u 94.6 ġimġha fil-gruppi ta' HU u PEG-IFN- α -2a, rispettivament. Erbgħa u sebghin fil-mija tal-pazjenti li kienu qed jirċievu HU u 87% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu PEG-IFN- α -2a ġew ittrattati għal 12-il xahar jew aktar. Tabella 11 turi r-rispons skont il-grupp ta' trattament.

Tabella 11: Rispons skont il-grupp ta' trattament wara 12-il xahar fl-istudju MPD-RC 112

	HU (n=86), %	PEG (n=82), %
Rispons shiħ (CR, <i>complete response</i>)	32 (37%)	29 (35%)
ET	19 (45%)	17 (44%)
PV	13 (30%)	12 (28%)

Din il-Studju MPD-RC 111

Prova ta' fażi II b'aktar minn ċentru wieħed, open-label u bi grupp wieħed, imwettqa wkoll mill-MPD-RC, evalwat ir-rispons ematologiku għal PEG-IFN- α -2a f'50 pazjent b'PV u 65 pazjent b'ET li kienu reżistenti jew intolleranti għal HU (NCT01259817/MPD-RC 111). Il-punt finali primarju kien ir-rata CR jew PR fi 12-il xahar ta' trattament skont il-kriterji ELN. PEG-IFN- α -2a ngħata mill-pazjent innifsu taħt il-ġilda b'doża ta' 45 mikrogramma/ġimġha u kien ittitrat f'żidiet ta' 45 mikrogramma kull xahar sa massimu ta' 180 mikrogramma/ġimġha. It-tul medjan tat-trattament kien ta' 78.5 u 82 xahar f'pazjenti b'ET u PV, rispettivament.

F'pazjenti b'ET, CR u PR wara 12-il xahar kienu osservati fi 28 (43.1%) u 17-il pazjent (26.2%), għal rata ta' rispons globali (ORR, *overall response rate*) ta' 69.2% (CI ta' 95%, 56.6%-80.0%). F'pazjenti b'PV, 11 (22%) kisbu CR u 19 (38%) PR, għal ORR ta' 60% (CI ta' 95%, 45.2%-73.6%).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu ppreżentati r-riżultati tal-istudji b'Pegasys f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' policitemija vera u tromboċitemija essenzjali (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Epatite B kronika

Tbassir tar-rispons

Metaanalizi fil-livell tal-pazjenti ta' 9 studji kliniċi dwar Pegasys (n=1 423) f'pazjenti b'CHB pożittivi għal HBeAg u negattivi għal HBeAg uriet li l-livelli ta' HBsAg u tad-DNA ta' HBV f'Ġimġha 12 tat-trattament, ibassru r-riżultat finali tat-trattament f'Ġimġha 24 wara t-trattament f'ċerti ġenotipi. Karatteristiċi ta' kif jaħdmu dawn il-bijomarkaturi huma ppreżentati fit-Tabella 12. Ma jista' jiġi identifikat l-ebda bijomarkatur wieħed b'*cut-off* biex jigu ottimizzati l-karatteristiċi tat-thaddim kollha (valur ta' tbassir negattiv [NPV - *negative predictive value*], sensittività, speċifità) u karatteristiċi prattiċi (semplifika, konvenjenza). Konsiderazzjoni għat-twaqqif bikri tat-trattament għandha tkun evalwata fil-kuntest ta' sitwazzjoni klinika partikolari.

Għall-pazjenti pożittivi għal HBeAg b'infezzjoni bil-ġenotip B u Ċ tal-HBV, HbsAg ta' > 20 000 IU/mL jew DNA ta' HBV ta' > 8 log₁₀ IU/mL f'Ġimgha 12 wara bidu tat-trattament huma assoċjati ma' probabbiltà għolja ta' falliment biex tintlaħaq serokonverżjoni ta' HBeAg u DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL f'Ġimgha 24 wara t-trattament (NPV ta' > 90%). Għal ġenotip A u D tal-HBV, id-daqs tas-sottogrupp ma kienx biżżejjed biex jiġi analizzat.

Għall-pazjenti negattivi għal HBeAg b'infezzjoni bil-ġenotip D tal-HBV, HBsAg ta' > 20 000 IU/mL jew DNA ta' HBV ta' > 6.5 log₁₀ IU/mL f'Ġimgha 12 wara bidu tat-trattament huma assoċjati ma' probabbiltà għolja ta' falliment biex tintlaħaq DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL u normalizzazzjoni tal-ALT f'Ġimgha 24 wara t-trattament. Id-daqs tas-sottogrupp tal-ġenotip A tal-HBV ma kienx biżżejjed biex jiġi analizzat. Ma jista' jiġi identifikat l-ebda bijomarkatur bi prestazzjoni aċċettabbli għall-pazjenti negattivi għal HBeAg b'infezzjoni bil-ġenotip B jew Ċ tal-HBV.

Jistgħu jiġu kkunsidrati bijomarkaturi oħra waqt it-trattament ippubblikati li jwassru r-riżultat finali ta' trattament b'Pegasys.

Tabella 12: Prestazzjoni ta' bijomarkaturi individwali f'Ġimgha 12 tat-terapija f'pazjenti b'CHB pożittivi għal HBeAg u negattivi għal HBeAg skont il-ġenotip

Ġenotip	Cut-off (IU/mL)	NPV	Sensittività	Speċificità
Pożittivi għal HBeAg^(a)				
B	HBsAg > 20 000	0.93	0.96	0.23
	DNA ta' HBV > 8 log ₁₀	0.90	0.94	0.26
Ċ	HBsAg > 20 000	0.96	0.97	0.22
	DNA ta' HBV > 8 log ₁₀	0.98	0.98	0.19
Negattivi għal HBeAg^(a)				
D	HBsAg > 20 000	0.91	0.94	0.16
	DNA ta' HBV > 6.5 log ₁₀	1.00	1.00	0.11

NPV= valur ta' tbsir negattiv (*negative predictive value*); Sensittività = % ta' daww kollha li rrispondew li ma jissodisfawx ir-regola ta' waqfien (*stopping rule*); Speċificità = % ta' daww kollha li ma rrispondewx li jissodisfaw ir-regola ta' waqfien (a) Rispons għat-trattament għall-pazjenti pożittivi għal HBeAg kien definit bħala serokonverżjoni ta' HBeAg (definit bħala telf ta' HBeAg u preżenza ta' anti-HBe) + DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL 6 xhur wara t-trattament u rispons għat-trattament ta' pazjenti negattivi għal HBeAg kien definit bħala DNA ta' HBV ta' < 2 000 IU/mL + normalizzazzjoni tal-ALT 6 xhur wara t-trattament.

Il-provi kliniċi kollha rreklutaw pazjenti b'CHB li kellhom replikazzjoni virali attiva mkejila b'DNA ta' HBV, livelli għolja ta' ALT u bijopsija tal-fwied konsistenti ma' epatite kronika. Studju WV16240 irrekluta pazjenti li kienu pożittivi għal HBeAg, waqt li studju WV16241 irrekluta pazjenti li kienu negattivi għal HBeAg u pożittivi għal anti-HBe. Fiz-żewġ studji t-tul ta' kura kien ta' 48 ġimgha, b'24 ġimgha ta' segwitu bla kura. Iż-żewġ studji qabblu Pegasys u placebo vs Pegasys u lamivudine vs lamivudine waħdu. Pazjenti ko-infettati b'HBV-HIV ma kienux inklużi f'dawn il-provi kliniċi.

Ir-rati ta' rispons fl-aħħar tal-perjodu ta' segwitu għaž-żewġ studji huma ppreżentati f'Tabella 13. Fl-istudju WV16240, il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu s-serokonverżjoni ta' HBeAg u DNA ta' HBV taħt 105 kopja/mL. Fl-istudju WV16241, il-punti finali primarji tal-effikaċja kienu normalizzazzjoni ta' ALT u DNA ta' HBV taħt 2 x 10⁴ kopja/mL. DNA ta' HBV kienet imkejila b'Analizi COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR (limitu ta' kemm jista' jiġi mkejil ta' 200 kopja/mL).

Total ta' 283/1 351 (21%) tal-pazjenti kellhom fibrozi avanzata jew ċirrozi, 85/1 351 (6%) kellhom ċirrozi. Ma kienx hemm differenza fir-rata ta' rispons bejn dawn il-pazjenti u daww mingħajr fibrozi avanzata jew ċirrozi.

Tabella 13: Risponsi seroloġiċi, viroloġiċi u bijokimiċi f'epatite B kronika

	Pożittivi għal HBeAg Studju WV16240			Negattivi għal HBeAg / pożittivi għal anti-HBe Studju WV16241		
Parametru ta' Rispons	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=271)	Lamivudine 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg & Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg & Lamivudine 100 mg (N=179)	Lamivudine 100 mg (N=181)
Serokonverżjoni ta' HBeAg	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Rispons ta' DNA ta' HBV*	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalizzazzjoni ta' ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Serokonverżjoni ta' HBsAg	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

* Għall-pazjenti pożittivi għal HBeAg: DNA ta' HBV < 10⁵ kopji/mL

Għall-pazjenti negattivi għal HBeAg/pożittivi għal anti-HBe: DNA ta' HBV < 2 x 10⁴ kopji/mL

valur p (vs. lamivudine) ≤ 0.01 (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat)

Ir-rispons istoloġiku kien simili tul it-tliet gruppi ta' kura f'kull studju; madanakollu, pazjenti li wrew rispons sostenut 24 ġimgħa wara t-tmiem tal-kura kienu sinifikatament aktar probabbli li juru wkoll titjib istoloġiku.

Il-pazjenti kollha li temmew l-istudji ta' fażi III setgħu jidhlu fl-istudju ta' segwitu fit-tul (WV16866). Fost il-pazjenti mill-istudju WV16240, li rċewew monoterapija ta' Pegasys u li daħlu fl-istudju ta' segwitu fit-tul, ir-rata ta' serokonverżjoni sostenuta ta' HBeAg, 12-il xahar wara t-tmiem tat-terapija kienet ta' 48% (73/153). F'pazjenti li rċewew monoterapija ta' Pegasys fl-istudju WV16241, ir-rata ta' rispons ta' DNA ta' HBV u n-normalizzazzjoni ta' ALT 12-il xahar wara t-tmiem tal-kura kienu 42% (41/97) u 59% (58/99), rispettivament.

Epatite Ċ kronika

Tbassir tar-rispons

Jekk jogħġbok ara sezzjoni 4.2, f'Tabella 2.

Rispons għad-doża fil-monoterapija

Meta imqabbel direttament ma' 90 mikrogramma, id-doża ta' 180 mikrogramma kienet assoċjata ma' rispons viroloġiku sostenut akbar f'pazjenti b'ċirrozi, iżda fi studju b'pazjenti mhux ċirrotiċi b'doża ta' 135 mikrogramma u 180 mikrogramma r-riżultati miksuba kienu simili hafna.

Provi kliniċi konfermatorji f'pazjenti adulti li qatt ma ħadu kura qabel

Fil-provi kliniċi kollha, iddaħħlu pazjenti li qatt ma ħadu interferon qabel u li kienu konfermati li jsofru minn CHC mil-livelli mkejla fis-serum ta' RNA ta' HCV, livelli elevati ta' ALT (bl-eċċezzjoni ta' studju NR16071) u minn bijopsija tal-fwied konsistenti ma' epatite kronika. Fl-istudju NV15495 ħadu sehem speċifikament pazjenti b'dijanjozi istoloġika ta' ċirrozi (bejn wieħed u ieħor 80%) jew transizzjoni għal ċirrozi (bejn wieħed u ieħor 20%). Pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV biss kienu inklużi fl-istudju NR15961 (ara Tabella 22). Dawn il-pazjenti kellhom marda tal-HIV stabbli u l-ghadd medju taċ-ċelluli T CD4 kien ta' madwar 500 ċellula/μl.

F'pazjenti infettati biss b'HCV u pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV, għall-korsijiet ta' kura, tul tat-terapija u riżultat tal-istudju ara Tabelli 14, 15, 16 u Tabella 22, rispettivament. Rispons viroloġiku kien definit bħala livell ta' RNA ta' HCV li ma jistax jitkejjel, kif imkejjel bit-test COBAS AMPLICOR™ HCV, verżjoni 2.0 (limitu tal-kejl ta' 100 kopja/mL ekwivalenti għal 50 Unitajiet Internazzjonali/mL) u rispons sostenut li deher bħala kampjun negattiv wieħed madwar 6 xhur wara t-tmiem tat-terapija.

Tabella 14: Rispons viroloġiku f'pazjenti b'CHC

	Monoterapija b'Pegasys				Terapija kombinata b'Pegasys		
	mhux ċirrotiċi u ċirrotiċi		ċirrotiċi		mhux ċirrotiċi u ċirrotiċi		
	Studju NV15496 + NV15497 + NV15801		Studju NV15495		Studju NV15942	Studju NV15801	
	Pegasys 180 mcg (N=701) 48 ġimgħa	Interferon alfa-2a 6 MIU/3 MIU u 3 MIU (N=478) 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg (N=87) 48 ġimgħa	Interferon alfa-2a 3 MIU (N=88) 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg (N=436) 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg (N=453) 48 ġimgħa	Interferon alfa-2b 3 MIU u Ribavirin 1 000/1 200 mg (N=444) 48 ġimgħa
Rispons fl-Aħħar tal-Kura	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Rispons Sostenut Globali	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

* CI ta' 95% għad-differenza: 11% sa 33% valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.001

** CI ta' 95% għad-differenza: 3% sa 16% valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.003

Ir-rispons viroloġiku ta' pazjenti infettati biss b'HCV ikkurati b'terapija kkombinata ta' Pegasys u ribavirin f'relazzjoni mal-ġenotip u l-*viral load* ta' qabel il-kura u f'relazzjoni mal-ġenotip, il-*viral load* ta' qabel il-kura u rispons viroloġiku rapidu f'ġimgħa 4 huma miġbura fil-qosor f'Tabella 15 u f'Tabella 16, rispettivament. Ir-risultati tal-istudju NV15942 jipprovdu r-raġunijiet wara l-għażla tal-korsijiet ta' kura rakkomandati skont il-ġenotip, il-*viral load* fil-linja bażi u r-rispons viroloġiku f'ġimgħa 4 (ara Tabelli 1, 15 u 16).

Id-differenza bejn il-korsijiet ta' kura ġeneralment ma kienetx influwenzata mill-preżenza/assenza ta' ċirrozi; għalhekk, ir-rakkomandazzjonijiet ta' kura għall-ġenotip 1, 2 jew 3 huma indipendenti minn din il-karatteristika tal-linja bażi.

Tabella 15: Rispons viroloġiku sostenut ibbażat fuq il-ġenotip u l-viral load ta' qabel il-kura wara terapija kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin f'pazjenti b'CHC

	Studju NV15942				Studju NV15801	
	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 800 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 800 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg u Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Interferon alfa-2b 3 MIU u Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa
Ġenotip 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
<i>Viral load</i> baxxa	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
<i>Viral load</i> għolja	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Ġenotip 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
<i>Viral load</i> baxxa	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
<i>Viral load</i> għolja	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Ġenotip 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Viral load baxxa= ≤ 800 000 IU/mL; *Viral load* għolja= > 800 000 IU/mL

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 ġ vs. Pegasys 180 mcg & ribavirin 800 mg, 48 ġ: *Odds Ratio* (CI ta' 95%) = 1.52 (1.07 sa 2.17) Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.020

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 1 000/1 200 mg, 48 ġ vs. Pegasys 180 mcg & ribavirin 1 000/1 200 mg, 24 ġ: *Odds Ratio* (CI ta' 95%) = 2.12 (1.30 sa 3.46) Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = 0.002

Il-possibbiltà li jiġi kkunsidrat tnaqqis fit-tul tal-kura għal 24 ġimgħa f'pazjenti b'ġenotip 1 u 4 kienet studjata bbażata fuq rispons viroloġiku rapidu sostenut osservat f'pazjenti b'rispons viroloġiku rapidu f'ġimgħa 4 fl-istudji NV15942 u ML17131 (ara Tabella 16).

Tabella 16: Rispons viroloġiku sostenut ibbażat fuq rispons virali rapidu f'ġimgħa 4 f'pazjenti b'CHC ta' ġenotip 1 u 4 wara terapija kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin

	Studju NV15942		Studju ML17131
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa
Ġenotip 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
<i>Viral load</i> baxxa	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
<i>Viral load</i> għolja	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Ġenotip 1 mhux RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
<i>Viral load</i> baxxa	27% (12/44)	50% (31/62)	-
<i>Viral load</i> għolja	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Ġenotip 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Ġenotip 4 mhux RVR	(3/6)	(4/6)	-

Viral load baxxa= ≤ 800 000 IU/mL; *Viral load* għolja= > 800 000 IU/mL

RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservata) f'ġimgħa 4 u RNA ta' HCV mhux osservata f'ġimgħa 24

Għalkemm limitata, id-dejta tindika li tqassir tal-kura għal 24 ġimgħa jista' jkun assoċjat ma' riskju akbar li wiehed jirkadi (ara Tabella 17).

Tabella 17: Irkadar tar-rispons viroloġiku fit-tmiem tal-kura għall-popolazzjoni ta' rispons viroloġiku rapidu

	Studju NV15942		Studju NV15801
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 24 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa
Ġenotip 1 RVR	6.7% (2/30)	4.3% (2/47)	0% (0/24)
<i>Viral load</i> baxxa	3.8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
<i>Viral load</i> għolja	25% (1/4)	9.1% (2/22)	0% (0/7)
Ġenotip 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

Il-possibbiltà li t-tul tal-kura jiġi mqassar għal 16-il ġimgħa f'pazjenti b'ġenotip 2 jew 3 kienet eżaminata fuq il-bażi tar-rispons viroloġiku sostenut osservat f'pazjenti b'rispons viroloġiku mgħaġġel sa ġimgħa 4 fi studju NV17317 (ara Tabella 18).

Fi studju NV17317 f'pazjenti infetti b'ġenotip virali 2 jew 3, il-pazjenti kollha rċewew Pegasys 180 mcg sc qw u doża ta' ribavirin ta' 800 mg u kienu randomised għall-kura ta' 16 jew 24 ġimgħa. Kura totali għal 16-il ġimgħa wasslet għal rispons virali sostenut aktar baxx (65%) minn kura għal 24 ġimgħa (76%) ($p < 0.0001$).

Ir-rispons virali sostenut miksub b'16-il ġimgħa ta' kura u b'24 ġimgħa ta' kura kien eżaminat ukoll f'analizi retrospettiva ta' sottogrupp ta' pazjenti li kienu negattivi għall-RNA ta' HCV sa ġimgħa 4 u li kellhom LVL fil-linja bażi (ara Tabella 18).

Tabella 18: Rispons viroloġiku sostenut totali u bbażat fuq rispons virali rapidu mar-raba' ġimgħa għall-ġenotip 2 jew 3 wara terapija kombinata ta' Pegasys b'ribavirin f'pazjenti b'CHC

Studju NV17317				
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 16-il ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 24 ġimgħa	Differenza fil-kura [CI ta' 95%]	valur p
Ġenotip 2 jew 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10.6% [-15.5%; -0.06%]	P<0.0001
Ġenotip 2 jew 3 RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8.2% [-12.8%; -3.7%]	P=0.0006
<i>Viral load</i> baxxa	89% (147/166)	94% (141/150)	-5.4% [-12%; 0.9%]	P=0.11
<i>Viral load</i> għolja	78% (231/295)	88% (229/260)	-9.7% [-15.9%; -3.6%]	P=0.002

Viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL; Viral load għolja = $> 800\,000$ IU/mL

RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservata) f'ġimgħa 4

Bħalissa mhux ċar jekk doża oghla ta' ribavirin (eż. 1 000/1 200 mg/jum ibbażata fuq il-piż tal-ġisem) twassalx għall-rati oghla ta' SVR minn 800 mg/jum, meta l-kura titnaqqas għal 16-il ġimgħa.

Id-dejta tindika li tqassir tal-kura għal 16-il ġimgħa huwa assoċjat ma' riskju oghla ta' rkadar (ara Tabella 19).

Tabella 19: Irkadar tar-rispons viroloġiku wara t-tmiem tal-kura f'pazjenti b'ġenotip 2 jew 3 b'rispons virali rapidu

	Studju NV17317			
	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 16-il ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 24 ġimgħa	Differenza fil-kura [CI ta' 95%]	valur p
Ġenotip 2 jew 3 RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9.3% [5.2%; 13.6%]	P<0.0001
<i>Viral load baxxa</i>	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0.6%; 10.3%]	P=0.04
<i>Viral load għolja</i>	20% (57/284)	9% (21/245)	11.5% [5.6%; 17.4%]	P=0.0002

Viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL; Viral load għolja = $> 800\,000$ IU/mL

RVR = rispons virali rapidu (RNA ta' HCV mhux osservata) f'ġimgħa 4

L-effikaċja superjuri ta' Pegasys meta mqabbla ma' dik ta' interferon alfa-2a dehret anki bħala rispons istoloġiku, inkluż pazjenti b'ċirrozi u/jew ko-infezzjoni b'HIV-HCV.

Pazjenti adulti b'epatite Ċ kronika li ma rrispondewx għall-kura ta' qabel

Fl-istudju MV17150, pazjenti li ma kinux irrispondew għal terapija ta' qabel b'interferon alfa-2b pegilat flimkien ma' ribavirin kienu randomised għal erba' kuri differenti:

- Pegasys 360 mcg/ġimgħa għal 12-il ġimgħa, segwit minn 180 mcg/ġimgħa għal 60 ġimgħa oħra
- Pegasys 360 mcg/ġimgħa għal 12-il ġimgħa, segwit minn 180 mcg/ġimgħa għal 36 ġimgħa oħra
- Pegasys 180 mcg/ġimgħa għal 72 ġimgħa
- Pegasys 180 mcg/ġimgħa għal 48 ġimgħa

Il-pazjenti kollha rċevew ribavirin (1 000 jew 1 200 mg/jum) flimkien ma' Pegasys. Il-gruppi ta' kura kollha kellhom perjodu ta' segwitu ta' 24 ġimgħa bla kura.

Analizi ta' regressjoni multipla u analizi miġbura ta' gruppi li vvalutaw l-influwenza tat-tul tal-kura u l-użu ta' dożaġġ ta' induzzjoni identifikaw b'mod ċar tul ta' kura ta' 72 ġimgħa bħala l-induttur prinċipali biex jintlaħaq rispons viroloġiku sostenut. Differenzi fir-rispons viroloġiku sostenut (SVR) ibbażati fuq it-tul tal-kura, demografici u l-aħjar risponsi għall-kura ta' qabel huma mnizzla f'Tabella 20.

Tabella 20: Rispons viroloġiku (VR) f'ġimgha 12 u rispons viroloġiku sostenut (SVR) f'pazjenti b'rispons viroloġiku f'ġimgha 12 wara kura b'terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin f'dawk li ma rrispondewx għal peginterferon alfa-2b flimkien ma' ribavirin.

Studju MV17150			
	Pegasys 360/180 jew 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 jew 48 ġimgha (N = 942) Pazjenti b' VR f'Ġimgha 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 jew 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 72 ġimgha (N = 473) SVR f'Pazjenti b' VR f'Ġimgha 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 jew 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgha (N = 469) SVR f'Pazjenti b' VR f'Ġimgha 12^b (N = 57)
Globali			
Viral load baxxa	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Viral load għolja	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Ġenotip 1/4			
Viral load baxxa	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Viral load għolja	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Ġenotip 2/3			
Viral load baxxa	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Viral load għolja	(2/5)	—	(1/2)
	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Stat ta' Ċirrozi			
Ċirrozi	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Bla ċirrozi	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
L-Aħjar Rispons waqt Kura ta' Qabel			
Tnaqqis ta' $\geq 2\log_{10}$ f'RNA ta' HCV	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
Tnaqqis ta' $< 2\log_{10}$ f'RNA ta' HCV	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
L-aħjar rispons ta' qabel nieqes	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Viral load għolja = $> 800\,000$ IU/mL, viral load baxxa = $\leq 800\,000$ IU/mL.

^a Pazjenti li laħqu soppressjoni virali (RNA ta' HCV li ma tistax tiġi osservata, < 50 IU/mL) f'ġimgha 12 kienu kkunsidrati li għandhom rispons viroloġiku f'ġimgha 12. Pazjenti li kellhom riżultati ta' RNA ta' HCV nieqsa f'ġimgha 12 kienu esklużi mill-analiżi.

^b Pazjenti li laħqu soppressjoni virali f'ġimgha 12 iżda li kellhom riżultati ta' RNA ta' HCV nieqsa fl-aħħar tas-segwitu kienu kkunsidrati bħala li ma rrispondewx.

Fl-istudju HALT-C, pazjenti b'CHC u b'fibrozi avanzata jew ċirrozi li ma rrispondewx għall-kura ta' qabel b'interferon alfa jew interferon alfa pegilat bħala monoterapija jew f'terapija kombinata ma' ribavirin kienu kkurati b'Pegasys 180 mcg/ġimgha u ribavirin 1 000/1 200 mg kuljum. Pazjenti li laħqu livelli ta' RNA ta' HCV li ma kinux osservati wara 20 ġimgha ta' kura baqgħu fuq terapija kombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin għal total ta' 48 ġimgha u wara kienu segwiti għal 24 ġimgha wara t-tmiem tal-kura. Il-probabbiltà ta' rispons viroloġiku sostenut varjat skont il-kors tal-kura ta' qabel; ara Tabella 21.

Tabella 21: Rispons viroloġiku sostenut f'HALT-C skont il-kors ta' kura ta' qabel fil-popolazzjoni li ma rrispondewx

Kura ta' Qabel	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 1 000/1 200 mg 48 ġimgħa
Interferon	27% (70/255)
Interferon pegilat	34% (13/38)
Interferon flimkien ma' ribavirin	13% (90/692)
Interferon pegilat flimkien ma' ribavirin	11% (7/61)

Pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV

Ir-risponsi viroloġiċi ta' pazjenti kkurati b'Pegasys wahdu u b'terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin f'relazzjoni mal-ġenotip u l-viral load ta' qabel il-kura għall-pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV huma miġbura fil-qosor f'Tabella 22 hawn isfel.

Tabella 22: Rispons viroloġiku sostenut ibbażat fuq il-ġenotip u l-viral load ta' qabel il-kura wara terapija kombinata ta' Pegasys ma' ribavirin f'pazjenti ko-infettati b'HIV-HCV

Studju NR15961			
	Interferon alfa-2a 3 MIU & Ribavirin 800 mg 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Placebo 48 ġimgħa	Pegasys 180 mcg & Ribavirin 800 mg 48 ġimgħa
Pazjenti kollha	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Ġenotip 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Viral load baxxa	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Viral load għolja	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Ġenotip 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Viral load baxxa	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Viral load għolja	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Viral load baxxa = $\leq 800\ 000$ IU/mL; Viral load għolja = $> 800\ 000$ IU/mL

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 800 mg vs. Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800mg:

Odds Ratio (CI ta' 95%) = 5.40 (3.42 sa 8.54), Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = < 0.0001

* Pegasys 180 mcg & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mcg:

Odds Ratio (-CI ta' 95%) = 2.89 (1.93 sa 4.32), Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = < 0.0001

* Interferon alfa-2a 3 MIU & ribavirin 800 mg vs. Pegasys 180 mcg:

Odds Ratio (CI ta' 95%) = 0.53 (0.33 sa 0.85), Valur p (test Cochran-Mantel-Haenszel stratifikat) = < 0.0084

Studju sussegwenti (NV18209) f'pazjenti ko-infettati bil-ġenotip 1 ta' HCV u HIV qabbel il-kura bl-użu ta' Pegasys 180 mcg/ġimgħa flimkien ma' ribavirin 800 mg jew 1 000 mg (< 75 kg)/1 200 mg (≥ 75 kg) kuljum għal 48 ġimgħa. L-istudju ma kienx mghammar biex tiġi kkunsidrata l-effikaċja. Il-profil tas-sigurtà fiż-żewġ gruppi ta' ribavirin kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' kura kombinata ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin u bl-eċċezzjoni ta' żieda żgħira fl-anemija fil-grupp tad-doża għolja ta' ribavirin, ma tawx indikazzjoni ta' xi differenzi rilevanti.

Pazjenti b'HCV li għandhom ALT normali

Fl-istudju NR16071, pazjenti b'HCV b'valuri ta' ALT normali kienu randomised biex jirċievu Pegasys 180 mikrogramma/ġimgħa u ribavirin 800 milligramma/jum għal 24 jew 48 ġimgħa segwit minn perjodu ta' segwitu ta' 24 ġimgħa mingħajr kura jew bla kura għal 72 ġimgħa. SVRs irrappurtati fil-gruppi ta' kura ta' dan l-istudju kienu simili għall-gruppi ta' kura korrispondenti mill-istudju NV15942.

Epatite B kronika

Studju YV25718 twettaq f'pazjenti pedjatriki li ma kinux ittrattati qabel b'età minn 3 snin sa 17-il sena (51% < 12-il sena) b'CHB pozzittiva għal HBeAg u ALT > ULN iżda < 10 x ULN fiż-żewġ kampjuni tad-demmi meħuda ≥ 14-il jum minn xulxin matul is-6 xhur qabel l-ewwel doża tal-medicina tal-istudju. Pazjenti b'cirrozi ma kinux irregistrati f'dan l-istudju. Total ta' 151 pazjent mingħajr fibrozi avanzata kienu randomised 2:1 għal Pegasys (grupp A, n=101) jew kontroll mingħajr trattament (grupp B, n=50), rispettivament. Pazjenti b'fibrozi avanzata kienu assenjati għal trattament b'Pegasys (grupp Ċ, n=10). Pazjenti fi gruppi A u Ċ (n=111) kienu ttrattati b'Pegasys darba fil-gimgha għal 48 gimgha skont il-kategoriji tal-BSA, filwaqt li pazjenti fi grupp B ġew osservati għal perjodu ta' 48 gimgha (perjodu prinċipali ta' osservazzjoni). Pazjenti fi grupp B kellhom l-għażla li jaqilbu għal trattament b'Pegasys wara Ġimgha 48 tal-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 24 gimgha wara t-trattament (gruppi A u Ċ), jew sa wara l-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni (grupp B). Wara l-vista ta' segwitu ta' Ġimgha 24, pazjenti minn grupp A, B u Ċ dahlu fil-perjodu ta' segwitu fit-tul (li dam għal 5 snin wara t-tmiem tat-trattament). Rati ta' rispons fi gruppi A u B fl-aħħar ta' 24 gimgha ta' segwitu huma pprezentati f'Tabella 23. Rispons tal-effikaċja fi grupp Ċ għal trattament b'Pegasys kien konformi ma' dak osservat fi grupp A. Għall-pazjenti pedjatriki, l-effikaċja ma gietx stabbilita f'ġenotipi tal-HBV minbarra l-ġenotipi A-D.

Tabella 23: Risponsi seroloġiċi, viroloġiċi u bijokimiċi f'pazjenti pedjatriki b'epatite B kronika

	Grupp A (Trattament b'Pegasys) (N=101)	Grupp B** Mhux ittrattati (N=50)	Odds Ratio (CI ta' 95%)	Valur p
Serokonverżjoni ta' HBeAg	25.7%	6.0%	5.4 (1.5 – 19.2)	0.0043 ¹
DNA ta' HBV < 20 000 IU/mL*	33.7%	4.0%	12.2 (2.9 – 108.3)	<0.0001 ²
DNA ta' HBV < 2 000 IU/mL	28.7%	2.0%	19.7 (3.0 – 822.2)	<0.0001 ²
Normalizzazzjoni ta' ALT	51.5%	12.0%	7.8 (2.9 – 24.1)	<0.0001 ²
Serokonverżjoni ta' HBsAg	7.9%	0.0%	-	0.0528 ²
Telf ta' HBsAg	8.9%	0.0%	-	0.0300 ²

* Simili għal punt finali ta' DNA ta' HBV < 10⁵ kopji/mL. COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: DNA ta' HBV (IU/mL) = DNA ta' HBV (kopji/mL) / 5.26

** Pazjenti li qalbu għal trattament b'Pegasys wara l-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni u qabel Ġimgha 24 ta' segwitu kienu magħduda bħala li ma rrispondewx.

¹ Test ta' Cochran-Mantel-Haenszel, stratifikat skont il-ġenotip (A vs. mhux A) u ALT fil-linja bażi (< 5 × ULN u ≥ 5 × ULN)

² Test Eżatt ta' Fisher

Ir-rata ta' rispons ta' serokonverżjoni ta' HBeAg kienet aktar baxxa f'pazjenti bil-ġenotip D tal-HBV, anke f'pazjenti minn bl-ebda żieda sa b'żieda minima fil-livell tal-ALT fil-linja bażi (ara Tabella 24).

Tabella 24: Rati (%) ta' serokonverżjoni ta' HBeAg skont il-ġenotip tal-HBV u l-livelli tal-ALT fil-linja bażi

	Grupp A (Trattament b'Pegasy) (N=101)	Grupp B** Mhux ittrattati (N=50)	Odds Ratio (CI ta' 95%)
Ġenotip A tal-HBV	3/9 (33.3%)	1/3 (33.3%)	1.0 (0.04,78.4)
B	7/21 (33.3%)	0/6 (0.0%)	-
C	13/34 (38.2%)	1/23 (4.3%)	13.62 (1.7,604.5)
D*	3/31 (9.7%)	1/18 (5.6%)	1.8 (0.1,101.2)
Iehor	0/6 (0.0%)	0/0	-
ALT <1xULN	0/7 (0.0%)	0/5 (0.0%)	-
>=1xULN - <1.5xULN	2/22 (9.1%)	0/8 (0.0%)	-
>=1.5xULN - <2xULN	7/19 (36.8%)	0/11 (0.0%)	-
>=2xULN - <5xULN	15/43 (34.9%)	1/17 (5.9%)	8.6 (1.1,383.0)
>=5xULN - <10xULN	2/8 (25.0%)	2/9 (22.2%)	1.2 (0.06,20.7)
>=10xULN	0/2 (0.0%)	0/0	-

* Sottogrupp ta' pazjenti bil-ġenotip D kellhom proporzjon oghla b' ALT fil-linja bażi < 1.5x ULN (13/31) meta mqabbel ma' gruppi ta' ġenotip iehor (16/70).

** Pazjenti li qalbu għal trattament b'Pegasy wara l-perjodu prinċipali ta' osservazzjoni u qabel Ġimgha 24 ta' segwitu kienu maghduda bhala li ma rrispondewx.

Analizi esploratorja bbażata fuq dejta limitata turi li pazjenti pedjatriċi bi tnaqqis ikbar fid-DNA ta' HBV f'Ġimgha 12 tat-terapija kienu aktar probabbli li jiksbu serokonverżjoni ta' HBeAg f'Ġimgha 24 tas-segwitu (Tabella 25).

Tabella 25: Rati (%) ta' serokonverżjoni ta' HBeAg skont it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV mil-linja bażi sa Ġimgha 12 tat-trattament b'Pegasy f'pazjenti pedjatriċi

	Rati ta' serokonverżjoni ta' HBeAg	Skont it-tnaqqis fid-DNA ta' HBV (IU/mL) mil-linja bażi sa ġimgha 12		
		Tnaqqis ta' <1 log ₁₀	Tnaqqis ta' 1 - <2 log ₁₀	Tnaqqis ta' ≥2 log ₁₀
II-ġenotipi kollha (N=101)				
Persuna b'rispons	26/101 (25.7 %)	6/44 (13.6 %)	5/24 (20.8 %)	15/30 (50.0 %)
Ġenotip A (N=9)				
Persuna b'rispons	3/9 (33.3 %)	0/6 (0.0 %)	2/2 (100.0 %)	1/1 (100.0 %)
Ġenotip B (N=21)				
Persuna b'rispons	7/21 (33.3 %)	1/6 (16.7 %)	1/5 (20.0 %)	5/10 (50.0 %)
Ġenotip C (N=34)				
Persuna b'rispons	13/34 (38.2 %)	3/10 (30.0 %)	2/12 (16.7 %)	8/12 (66.7 %)
Ġenotip D (N=31)				
Persuna b'rispons	3/31 (9.7 %)	2/20 (10.0 %)	0/5 (0.0 %)	1/5 (20.0 %)

Epatite Ċ kronika

Fl-istudju CHIPS sponsorjat mill-investigatur (Studju Pedjatriku Internazzjonali dwar l-Epatite Ċ Kronika), 65 tfal u adolexxenti (6-18-il sena) b'infezzjoni kronika ta' HCV kienu kkurati b'Pegasys 100 mcg/m² sc darba fil-ġimgħa u b'ribavirin 15 mg/kg/jum għal 24 ġimgħa (ġenotipi 2 u 3) jew għal 48 ġimgħa (ġenotipi l-oħra kollha). Tagħrif preliminari u limitat dwar is-sigurtà ma juri l-ebda bidla ovvja mill-profil ta' sigurtà magħruf tat-taħlita f'adulti b'infezzjoni kronika ta' HCV, iżda, b'mod importanti, l-impatt potenzjali fuq it-tkabbir ma kienx irrappurtat. Riżultati tal-effikaċja kienu simili għal dawk irrappurtati fl-adulti.

Fl-istudju NV17424 (PEDS-C), pazjenti pedjatriċi li qatt ma ħadu kura qabel b'età minn 5 snin sa 17-il sena (55% b'età <12-il sena) b'CHC ikkumpensata u b'RNA ta' HCV li setgħet tiġi osservata kienu kkurati b'Pegasys 180 mcg x BSA/1.73 m² darba fil-ġimgħa għal 48 ġimgħa flimkien ma' jew mingħajr ribavirin 15 mg/kg/jum. Il-pazjenti kollha kienu segwiti għal 24 ġimgħa wara l-kura. Total ta' 55 pazjent irċewew kura kombinata tal-bidu ta' Pegasys flimkien ma' ribavirin, li fosthom 51% kienu nisa, 82% kienu Kawkażi, u 82% kienu infettati b'HCV ġenotip 1. Ir-riżultati tal-effikaċja tal-istudju għal dawn il-pazjenti huma miġbura fil-qosor f'Tabella 26.

Tabella 26: Rispons viroloġiku sostenut fl-istudju NV17424

	Pegasys 180 mcg x BSA/1.73 m² + Ribavirin 15 mg/kg (N=55)*
Il-ġenotipi kollha ta' HCV**	29 (53%)
HCV ġenotip 1	21/45 (47%)
HCV ta' ġenotip 2 u 3	8/10 (80%)

*Riżultati jindikaw RNA ta' HCV li ma jistax jiġi osservat definit bħala RNA ta' HCV inqas minn 50 IU/mL 24 ġimgħa wara l-kura bl-użu tat-test AMPLICOR HCV v2.

**Tul ta' kura pprogrammat kien ta' 48 ġimgħa indipendentament mill-ġenotip

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara injezzjoni waħda minn taħt il-ġilda ta' Pegasys 180 mikrogramma f'individwi f'saħħithom, il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' peginterferon alfa-2a jistgħu jibdwu jitkejlu fi żmien 3 sa 6 sigħat. Fi żmien 24 siegħa tintlaħaq, madwar 80% tal-konċentrazzjoni massima fis-serum. L-assorbiment ta' Pegasys jinżamm, b'konċentrazzjonijiet massimi fis-serum jintlaħqu 72 sa 96 siegħa wara li tingħata d-doża. Il-bijodisponibilità assoluta ta' Pegasys hija ta' 84% u hija simili għal dik osservata b'interferon alfa-2a.

Distribuzzjoni

Peginterferon alfa-2a jinstab l-aktar fid-demmi u fil-fluwidu extracellulari kif jidher mill-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss (V_d) ta' 6 sa 14-il litru fil-bnedmin wara li jingħata fil-vini. Minn studji tal-bilanċ tal-piż, distribuzzjoni fit-tessuti u awtoradjuluminografija tal-ġisem kollu li saru fil-firien, peginterferon alfa-2a jinfirx fil-fwied, kliewi u fil-mudullun tal-ghadam minbarra li huwa konċentrat ħafna fid-demmi.

Bijotrasformazzjoni

Il-metaboliżmu ta' Pegasys m'huwiex karatterizzat kompletament; iżda, studji li saru fil-far jindikaw li l-kilwa hija l-organu prinċipali involuta fit-tneħħija ta' materjal radjutikkettat.

Eliminazzjoni

Fil-bniedem, it-tnehhija sistemika ta' peginterferon alfa-2a hija madwar 100 darba aktar baxxa minn dik ta' interferon alfa-2a li jiġi prodott fil-ġisem. Wara għoti fil-vini, il-*half life* terminali ta' peginterferon alfa-2a f'individwi f'saħħithom hija madwar 60 sa 80 siegħa mqabbel ma' valuri ta' 3 sa 4 sigħat għall-interferon normali. Il-*half life* terminali hija itwal wara li jingħata minn taħt il-ġilda b'valur medju ta' 160 siegħa (84 sa 353 siegħa). Il-*half life* terminali tista' ma tkunx qed tirrifletti biss il-fażi tal-eliminazzjoni tas-sustanza, iżda tista' tirrifletti wkoll l-assorbiment sostenut ta' Pegasys.

Linearità/nuqqas ta' linearità

Żidiet fl-espożizzjoni għal Pegasys proporzjonali mad-doża huma osservati f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'epatite B jew Ċ kronika wara doża ta' darba fil-ġimgħa.

F'pazjenti b'CHB jew CHC, il-konċentrazzjonijiet ta' peginterferon alfa-2a fis-serum jakkumulaw b'2 sa 3 darbiet aktar wara li ngħataw doża darba fil-ġimgħa għal 6 sa 8 ġimgħat meta mqabbla ma' figuri ta' doża waħda. M'hemmx aktar akkumulazzjoni wara 8 ġimgħat b'doži ta' darba fil-ġimgħa. Il-proporzjon bejn il-massimu u l-minimu wara 48 ġimgħa ta' kura huwa ta' madwar 1.5 sa 2. Il-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' Peginterferon alfa-2a jibqgħu l-istess għal ġimgħa shiħa (168 siegħa).

Pazjenti b'indeboliment renali

Prova klinika evalwat 50 pazjent b'CHC b'indeboliment moderat (tnehhija tal-krejinina 30 sa 50 mL/min) jew sever (tnehhija tal-krejinina inqas minn 30 mL/min) tal-kliewi, jew b'marda tal-kliewi tal-aħħar stadju (ESRD - *end stage renal disease*) li kienu jeħtieġu emodijalisi (HD - *hemodialysis*) kronika. Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi li kienu qed jirċievu Pegasys 180 mcg darba fil-ġimgħa urew esponimenti fil-plażma għal peginterferon alfa-2a simili meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi li kienu qed jirċievu Pegasys 180 mcg darba fil-ġimgħa urew esponiment għal peginterferon alfa-2a oġġla b'60% minn pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali, għalhekk, f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi hija rakkomandata doża mnaqqsata ta' Pegasys 135 mcg darba fil-ġimgħa. Fi 13-il pazjent b'ESRD li kienu jeħtieġu HD kronika, l-għoti ta' Pegasys 135 mcg darba fil-ġimgħa wasslet għal esponiment għal peginterferon alfa-2a inqas b'34% minn f'pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali. Madankollu, diversi studji indipendenti wrew li d-doża ta' 135 mcg hija sikura, effikaċi u ttollerata tajjeb, f'pazjenti b'ESRD (ara sezzjoni 4.2).

Sess

Il-farmakokinetika ta' Pegasys wara injezzjoni waħda minn taħt il-ġilda kienu komparabbli bejn individwi maskili u femminili f'saħħithom.

Popolazzjoni pedjatrika

Il-farmakokinetika ta' Pegasys kienet ikkaratterizzata f'pazjenti pedjatriċi b'CHB (YV25718), kif ukoll f'pazjenti pedjatriċi b'CHC (NR16141), bl-użu tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni. Fiż-żewġ studji, it-tnehhija apparenti u l-volum ta' distribuzzjoni apparenti ta' Pegasys kienu relatati b'mod lineari mad-daqs tal-ġisem, jiġifieri l-BSA (NR16141) jew il-piż tal-ġisem (YV25718).

Mill-istudju YV25718, total ta' 31 pazjent pedjatriku b'e'tà minn 3 snin sa 17-il sena b'CHB ipparteċipaw fis-sottostudju tal-PK u rċewew Pegasys skont kors ta' dożaġġ tal-kategorija tal-BSA. Abbażi tal-mudell farmakokinetiku tal-popolazzjoni, l-esponiment medju (AUC) matul l-intervall tad-dożaġġ għal kull kategorija ta' BSA kien komparabbli ma' dak osservat f'pazjenti adulti li jirċievu dożaġġ ta' 180 mcg.

Mill-istudju NR16141, 14-il tifel u tifla b'età minn sentejn sa 8 snin b'CHC irċewew monoterapija ta' Pegasys f'doża ta': 180 mcg x BSA tat-tifel/tifla/1.73 m². Il-mudell tal-PK żviluppat minn dan l-istudju juri influwenza lineari tal-BSA fuq it-tneħħija apparenti tal-mediċina fil-firxa ta' età studjata. Għalhekk, aktar ma tkun baxxa l-BSA tat-tifel/tifla, aktar tkun baxxa it-tneħħija tal-mediċina u l-esponiment li jirriżulta ikun aktar għoli. L-esponiment medju (AUC) matul l-intervall ta' dożaġġ huwa mbassar bħala 25% sa 70% oghla minn dak osservat f'adulti li jirċievu 180 mcg ta' dożaġġ fiss.

Il-farmakokinetika ta' Pegasys ma gietx ikkaratterizzata f'pazjenti pedjatriċi b'poliċitemija vera u tromboċitemija essenzjali.

Anzjani

F'individwi li għandhom aktar minn 62 sena, l-assorbiment ta' Pegasys wara injezzjoni waħda minn taht il-ġilda ta' 180 mikrogramma kien ritardat iżda baqgħa l-istess meta mqabbel ma' dak f'pazjenti f'saħħithom iżgħar (t_{mas} ta' 115-il siegħa vs. 82 siegħa, anzjani ta' aktar minn 62 sena vs. iżgħar, rispettivament). L-AUC kienet kemmxen oghla (1 663 vs. 1 295 ng·h/mL) iżda l-konċentrazzjonijiet massimi (9.1 vs. 10.3 ng/mL) kienu simili f'individwi li għandhom aktar minn 62 sena. M'hemmx bżonn ta' tnaqqis fid-doża ta' Pegasys għall-pazjenti ġerjatriċi, meta jiġu ikkunsidrati l-esponimenti għas-sustanza, ir-rispons farmakodinamiku u t-tolerabilità (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment Epatiku

Il-farmakokinetika ta' Pegasys f'individwi f'saħħithom u f'pazjenti b'epatite B jew C kienet simili. Kien hemm espożizzjoni u profili farmakokinetiċi komparabbli f'pazjenti b'ċirrozi (Child-Pugh ta' Grad A) u f'pazjenti mingħajr ċirrozi.

Fejn jingħata

Għoti taht il-ġilda ta' Pegasys għandu jiġi limitat għall-addome u l-koxxa, minhabba li l-grad ta' assorbiment kif deher mill-AUC kien bejn 20% sa 30% oghla wara injezzjoni fl-addome u fil-koxxa. Waqt studji kien hemm tnaqqis fl-espożizzjoni għal Pegasys meta ingħata fid-dirgħajn meta mqabbel ma' għoti fl-addome u fil-koxxa.

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

L-istudji mhux kliniċi dwar it-tossiċità li saru b'Pegasys kienu limitati minhabba l-ispeċifità tal-interferons għall-ispeċi. Saru studji dwar tossiċità akuta u kronika fix-xadini cynomolgus, u r-riżultati li deheru fl-annimali li ngħatalhom peginterferon kienu simili għal dawk li nkisbu minn interferon alfa-2a.

Ma sarux studji b'Pegasys dwar it-tossiċità fuq is-sistema riproduttiva. Bhal b'alfa interferons oħrajn, kien osservat li ċ-ċiklu menstruwali jitwal meta jingħata peginterferon alfa-2a lil xadini ta' sess femminili. Il-kura b'interferon alfa-2a irriżultat f'żieda statistikament sinifikanti fin-numru ta' aborti fix-xadini rhesus. Għalkemm ma deher l-ebda effett teratoġeniku fiż-żgħar li twieldu fil-perjodu normali tat-tqala, ma jistgħux jiġu esklużi effetti avversi fil-bnedmin.

Pegasys ma' ribavirin

Meta wżat flimkien ma' ribavirin, Pegasys ma' kellu l-ebda effett ieħor fuq ix-xadini li ma deherx bl-użu taż-żewġ sustanzi waħedhom. L-akbar bidla relatata mal-kura kienet anemija reversibbli ħafifa sa moderata, li s-severità tagħha kienet oghla minn dik li sseħħ meta jingħataw xi wieħed mis-sustanzi attivi waħedhom.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride
Polysorbate 80
Benzyl alcohol
Sodium acetate
Acetic acid
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompattibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
3 snin

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
4 snin

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
4 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C). Tagħmlux fil-frیża.
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

0.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest (hġieg silikonizzat tat-Tip I) bi *planger stopper* u b'għatu tat-tarf (lastku butyl, li minn naha li tmiss mal-prodott huwa laminat bil-flororeżina) b'labra.

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Is-siringa hija ttikkettjata bi gradwazzjonijiet li jikkorrispondu għal doži ta' 90 mcg, 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg u 10 mcg. Disponibbli f'pakketti ta' siringa mimlija għal-lest waħda.

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Is-siringa hija ttikkettjata bi gradwazzjonijiet li jikkorrispondu għal doži ta' 135 mcg, 90 mcg u 45 mcg.
Disponibbli f'pakketti ta' 1, 4 jew pakkett multiplu ta' 12-il siringa mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 6). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Is-siringa hija ttikkettjata bi gradwazzjonijiet li jikkorrispondu għal doži ta' 180 mcg, 135 mcg u 90 mcg.
Disponibbli f'pakketti ta' 1, 4 jew pakkett multiplu ta' 12-il siringa mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 6). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

It-soluzzjoni għall-injezzjonijiet hija għall-użu ta' darba biss. Għandha tiġi eżaminata viżwalment għall-frak u bidla fil-kulur qabel ma tingħata.

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. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' Ġunju 2002
Data tal-aħħar tiġdid: 21 ta' Ġunju 2007

10 DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA
U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza bijoloġika attiva

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Il-Ġermanja

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-ħruġ tal-lott

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
L-Awstrija

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

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

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

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

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

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

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

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

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – KUNJETT 1 x 180 µg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni
peginterferon alfa-2a

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

Kull kunjett b'1 mL ta' soluzzjoni fih 180 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
kunjett wieħed
180 mikrogramma/1 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 180 mcg kunjett

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – 4 KUNJETTI x 180 µg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni
peginterferon alfa-2a

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

Kull kunjett b'1 mL ta' soluzzjoni fih 180 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni
4 kunjetti
180 mikrogramma/1 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 180 mcg kunjett

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI IŻ-ŻGHAR EWLENIN

KUNJETT TA' 180 µg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pegasys 180 mcg injezzjoni
peginterferon alfa-2a
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

180 mcg/1 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – SIRINGA WAHDA MIMLIJA GHAL-LEST x 90 µg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f' siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 90 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

Siringa mimlija għal-lest waħda + labra waħda għall-injezzjoni
90 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/017

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKA ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 90 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI IŻ-ŻGHAR EWLENIN
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 90 µg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pegasys 90 mcg injezzjoni
peginterferon alfa-2a
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

90 mcg/0.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – SIRINGA WAHDA MIMLIJA GHAL-LEST x 135 µg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 135 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

siringa mimlija għal-lest wahda + labra wahda għall-injezzjoni
135 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi friġġ

Tagħmlux fil-frیža

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 135 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – 4 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST x 135 µg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 135 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest + 4 labar għall-injezzjoni
135 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/006

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 135 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 6 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST x 135 µg (MINGHAJR KAXXA BLU) – Pakkett b'hafna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 135 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

6 siringi mimlija għal-lest + 6 labriet għall-injezzjoni

135 mikrogramma/0.5 mL

Komponent ta' pakkett b'hafna, ma jistax jinbiegħ b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu għal taħt il-gilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg

Tagħmlux fil-friza

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 135 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 12-IL SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST x 135 µg (B'KAXXA BLU) – Pakkett b'hafna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 135 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 12-il siringa mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 6) + 12-il labra għall-injezzjoni
135 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ

Tagħmlux fil-friża

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/009

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 135 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI IŻ-ŻGHAR EWLENIN
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 135 µg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pegasys 135 mcg injezzjoni
peginterferon alfa-2a
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

135 mcg/0.5 mL

6. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – SIRINGA WAHDA MIMLIJA GHAL-LEST x 180 µg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 180 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

siringa mimlija għal-lest wahda + labra wahda għall-injezzjoni
180 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ
Tagħmlux fil-frیža
Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/007

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 180 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA – 4 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST x 180 µg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 180 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

4 siringi mimlija għal-lest + 4 labar għall-injezzjoni

180 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu għal taht il-ġilda

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**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg

Tagħmlux fil-friza

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/008

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 180 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 6 SIRINGI MIMLIJA GHAL-LEST x 180 µg (MINGHAJR KAXXA BLU) – Pakkett b'hafna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 180 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

6 siringi mimlija għal-lest + 6 labriet għall-injezzjoni

180 mikrogramma/0.5 mL

Komponent ta' pakkett b'hafna, ma jistax jinbiegħ b'mod separat.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

Użu għal taht il-gilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

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

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigg

Tagħmlux fil-friza

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 180 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA – 12-IL SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST x 180 µg (B'KAXXA BLU) – Pakkett b'hafna

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

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

Kull siringa ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 180 mikrogramma ta' peginterferon alfa-2a.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol (għal aktar informazzjoni ara l-fuljett ta' tagħrif), sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett b'hafna: 12-il siringa mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 6) + 12-il labra għall-injezzjoni
180 mikrogramma/0.5 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra il-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu
Użu għal taht il-ġilda

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ

Tagħmlux fil-friża

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl

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

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

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

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

EU/1/02/221/010

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

pegasys 180 mcg siringa mimlija għal-lest

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI IŻ-ŻGHAR EWLENIN
SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST TA' 180 µg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Pegasys 180 mcg injezzjoni
peginterferon alfa-2a
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

180 mcg/0.5 mL

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni peginterferon alfa-2a

Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tuża 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 lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lill-persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellew lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Pegasys u għalxiex jintuża

Pegasys fih is-sustanza attiva peginterferon alfa-2a, li huwa interferon li jaħdem fit-tul. Interferon huwa proteina li tbiddel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex tgħinu jiġġield kontra infezzjonijiet u mard sever. Pegasys jintuża biex jikkura epatite B kronika jew epatite C kronika fl-adulti. Jintuża wkoll biex jikkura epatite B kronika fi tfal u adolexxenti b'età minn 3 snin 'il fuq u epatite C kronika fi tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin 'il fuq, li qatt ma ħadu kura qabel. Kemm epatite B kronika kif ukoll epatite C kronika huma infezzjonijiet tal-fwied ikkawżati minn virus.

Epatite B Kronika: Pegasys normalment jintuża waħdu.

Epatite C Kronika: Għall-kura ta' epatite C kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) Pegasys jintuża flimkien ma' medicini oħrajn.

Irreferi wkoll għall-fuljetti ta' taghrif ta' kwalunkwe medicina oħra li tintuża flimkien ma' Pegasys.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża Pegasys

Tużax Pegasys

- jekk inti allergiku għal peginterferon alfa-2a, għal xi interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qatt kellek attakk tal-qalb jew iddaħħalt l-isptar minhabba uġiġh qawwi fis-sider fl-aħħar sitt xhur.
- jekk għandek dik li tissejjaħ epatite awtoimmuni.
- jekk għandek mard avanzat tal-fwied u l-fwied tiegħek ma jaħdimx sew (eż. il-ġilda tiegħek tkun sfaret).
- jekk il-pazjent huwa tifel/tifla li għandu/ha inqas minn 3 snin.
- jekk il-pazjent huwa tifel/tifla li xi darba kellu/kellha kondizzjonijiet psikjatriċi serji bħal depressjoni severa jew ħsibijiet ta' suwiċidju.
- jekk inti nfettat kemm bil-virus tal-epatite C kif ukoll bil-virus tal-immunodeficijenza umana, u l-fwied tiegħek ma jaħdimx sew (eż. il-ġilda tiegħek tkun sfaret).
- jekk qed tiġi kkurat b'telbivudine, medicina għall-infezzjoni tal-epatite B (ara "Medicini oħra u Pegasys").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Pegasys

- jekk kellek disturb nervuż jew mentali sever.
- jekk qatt kellek depressjoni jew sintomi assoċjati ma' depressjoni (eż. sensazzjonijiet ta' dwejjaq, qtugħ ta' qalb, eċc).
- jekk inti adult li qed tabbuża jew li fil-passat abbużajt minn sustanzi (eż. alkohol jew drogi).
- jekk għandek psorjasi, din tista' tmur għall-agħar waqt kura b'Pegasys.
- jekk għandek xi problema fil-fwied minbarra epatite B jew Ċ.
- jekk għandek dijabete jew pressjoni għolja, it-tabib jista' jgħidlek biex tagħmel eżami tal-għajnejn.
- jekk ġejt mgharraf li għandek is-sindrome VKH.
- jekk għandek marda tat-tirojde li m'hijiex ikkontrollata tajjeb bil-medicini.
- jekk qatt kont tbat minn anemija.
- jekk kellek trapjant ta' organu (fwied jew kliwi) jew għandek trapjant ippjanat fil-futur qarib.
- jekk għandek ukoll HIV u qiegħed tiġi kkurat bi prodotti medicinali kontra l-HIV.
- jekk ġejt imwaqqaf minn terapija ta' qabel għal Epatite Ċ minhabba anemija jew għadd tad-demm baxx.

Ladarba tibda l-kura b'Pegasys, kellem lit-tabib, l-infermier jew l-ispizjar tiegħek:

- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma' depressjoni (eż. sensazzjonijiet ta' dwejjaq, qtugħ ta' qalb, eċc.) (ara sezzjoni 4).
- jekk tinnota bidla fil-vista tiegħek.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma' rih jew ma' xi infezzjoni oħra tas-sistema respiratorja (bħal sogħla, deni jew xi diffikultà biex tiehu n-nifs).
- jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni (bħal pnemonja) peress li meta tkun qed tirċievi Pegasys, jista' jkollok temporanjament riskju ogħla ta' infezzjoni.
- jekk tiżviluppa xi sinjali ta' telf ta' demm jew tbengil mhux tas-soltu, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- jekk tiżviluppa sinjali ta' reazzjoni allergika severa (bħal diffikultà biex tiehu n-nifs, tharhir jew horriqija) waqt li tkun qed tiehu din il-medicina, fittex għajnuna medika immedjatament.
- jekk tiżviluppa sintomi tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada; kombinazzjoni ta' ilmenti ta' ebusija fl-għonq, uġiġħ ta' ras, telf tal-kulur tal-ġilda jew tax-xagħar, disturb fl-għajnejn (bħal vista mċajpra), u/jew anormalità fis-smiġħ (bħal tisfir fil-widnejn).

Waqt il-kura it-tabib tiegħek se jiehu kampjuni tad-demm b'mod regolari biex jiċċekkja għal bidliet fiċ-ċelluli bojod tad-demm (ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni), fiċ-ċelluli ħomor tad-demm (ċelluli li jgħorru l-ossigenu), fil-plejtlits (ċelluli li jgħaqqdu d-demm), fil-funzjoni tal-fwied, fil-glucose (livelli taz-zokkor fid-demm) jew bidliet f'valuri oħra tal-laboratorju.

Disturbi dentali u tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf ta' snien, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin. Barra minn hekk, waqt kura fit-tul bit-taħlita ta' Pegasys u ribavirin, ħalq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u lill-membrani tal-ħalq. Għandek taħsel snienek sew darbtejn kuljum u tagħmel eżaminazzjoni dentali regolari. Barra minn hekk, xi pazjenti jista' jkollhom esperjenza ta' rimettar. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, kun żgħur li tlaħlaħ ħalqek sew wara.

Tfal u adolexxenti

L-użu ta' Pegasys huwa ristrett għal tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika b'età minn 5 snin 'il fuq jew tfal u adolexxenti b'epatite B kronika b'età minn 3 snin 'il fuq. Pegasys m'għandux jingħata lil tfal b'età inqas minn 3 snin għax fih benzyl alcohol u jista' jikkawża reazzjonijiet tossiċi u reazzjonijiet allergiċi f'dawn it-tfal.

- **Jekk it-tifel/tifla tiegħek qatt kellu/ha disturb psikjatriku, kellem lit-tabib tiegħek, li se jissorvelja lit-tifel/tifla tiegħek għal sinjali jew sintomi ta' depressjoni (ara sezzjoni 4).**
- **Waqt it-tehid ta' Pegasys, it-tifel/tifla tiegħek jistgħu jikbru u jiżviluppaw aktar bil-mod (ara sezzjoni 4).**

Mediċini oħra u Pegasys

Tużax Pegasys jekk qed tiehu telbivudine (ara “Tużax Pegasys”) għax it-taħlita ta’ dawn il-mediċini iżżid ir-riskju ta’ żvilupp ta’ newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta’ hruq fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn). Għalhekk, it-taħlita ta’ Pegasys ma’ telbivudine hija kontraindikata. Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiġi kkurat b’telbivudine.

Għarraf lit-tabib jekk tkun qed tiehu xi mediċini kontra l-ażżma, minhabba li d-doża tal-mediċina kontra l-ażżma li tkun qed tiehu jista’ jkun li jkollha bżonn tinbidel.

Pazjenti li huma infettati ukoll bl-HIV: Għarraf lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tiehu terapija kontra l-HIV. Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li tmur għall-agħar, huma effetti sekondarji assoċjati ma’ Terapija Anti-Retrovirali Attiva Hafna (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), li hi kura għall-HIV. Jekk qed tingħata HAART, iż-żieda ta’ Pegasys + ribavirin tista’ iżżid ir-riskju tiegħek ta’ aċidożi lattika jew ta’ insuffiċjenza tal-fwied. It-tabib tiegħek se jissorveljak għal sinjali u sintomi ta’ dawn il-kondizzjonijiet. Pazjenti li qed jirċievu zidovudine flimkien ma’ ribavirin u alfa interferons għandhom riskju akbar li jiżviluppaw anemija. Pazjenti li jirċievu azathioprin flimkien ma’ ribavirin u peginterferon għandhom riskju akbar li jiżviluppaw disturbi severi tad-demem. Jekk jogħġbok hu ħsieb li taqra wkoll il-fuljett ta’ tagħrif ta’ ribavirin.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista’ tiehu xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda’, taħseb li tista’ tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Meta Pegasys jintuża flimkien ma’ ribavirin, kemm pazjenti rġiel kif ukoll nisa iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk hemm xi ċans li ssehh tqala, peress li ribavirin jista’ jkun ta’ ħsara kbira għat-tarbija li għada ma twelidix:

- jekk inti **mara** li jista’ jkollok it-tfal u li qed tiehu Pegasys flimkien ma’ ribavirin, irid ikollok test negattiv tat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt it-terapija u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Għandek tuża’ kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 4 xhur wara li tkun intemmet il-kura. Tista’ tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- jekk inti **raġel** li qed tiehu Pegasys flimkien ma’ ribavirin, m’għandekx tagħmel sess ma’ mara tqila sakemm ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk is-sieħba femminili tiegħek mhix tqila bħalissa iżda jista’ jkollha it-tfal, hija għandha tiġi ttestjata għat-tqala kull xahar waqt il-kura u għal 7 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Int jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw kontraċettiv effettiv matul iż-żmien li int qed tiehu l-kura u għal 7 xhur wara li tkun intemmet il-kura. Tista’ tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi mediċina. Mhux magħruf jekk dan il-prodott huwiex preżenti fil-ħalib tal-bniedem. Għalhekk, treddgħax lit-tarbija jekk qed tiehu Pegasys. F’terapija kombinata ma’ ribavirin, ara l-fuljetti ta’ tagħrif rispettivi tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Irreferi wkoll għall-fuljetti ta’ tagħrif ta’ kwalunkwe mediċina oħra li tintuża flimkien ma’ Pegasys.

Sewqan u thaddim ta’ magni

M’għandekx issuq jew tagħmel użu minn magni jekk thossok bi nġhas, għajjien, jew konfuż waqt li tkun qed tiehu Pegasys.

Pegasys fih benzyl alcohol, polysorbat 80 u sodium

Din il-mediċina fiha 10 mg ta’ benzyl alcohol f’kull kunjett li hu ekwivalenti għal 10 mg/mL.

Benzyl alcohol jista’ jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol ġie marbut mar-riskju ta’ effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha “*gasping syndrome*”) fi tfal żgħar. Pegasys m’għandux jingħata lil trabi prematuri, trabi tat-twelid jew tfal b’età sa 3 snin.

Staqsì lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed treda', jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minhabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "aċidożi metabolika – *metabolic acidosis*").

Din il-medicina fiha 0.05 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett li hu ekwivalenti għal 0.05 mg/ml. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandhom xi allergiji magħrufa.

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

3. Kif għandek tuża Pegasys

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

Dożaġġ ta' Pegasys

It-tabib tiegħek iddetermina id-doża eżatta ta' Pegasys, u ser jgħidlek kemm il-darba trid tużah. Jekk hemm bżonn, id-doża tista' tinbidel waqt il-kura. Taqbiżx id-doża rakkomandata.

Pegasys jintuża waħdu biss jekk għal xi raġuni ma tistax tiegħu ribavirin.

Pegasys mogħti waħdu jew ikkombinat ma' ribavirin huwa ġeneralment mogħti f'doża ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa.

It-tul tal-kura kombinata jvarja minn 4 sa 18-il xahar skont it-tip ta' virus li tkun infettat bih, ir-rispons għall-kura u jekk kontx ikkurat/a minn qabel. Jekk jogħġbok aċċerta ruhek mat-tabib tiegħek u hu l-kura għall-perijodu ta' żmien rakkomandat.

L-injezzjoni ta' Pegasys normalment tittiehed qabel l-irqad.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

It-tabib tiegħek stabbilixxa d-doża eżatta ta' Pegasys għat-tifel/tifla tiegħek u se jgħidlek kemm-il darba għandek tużah. Id-doża tas-soltu ta' Pegasys hija bbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Jekk meħtieġ, id-doża tista' tinbidel waqt il-kura. Fi tfal u adolesxenti huwa rakkomandat li jintużaw siringi mimlija għal-lest ta' Pegasys, peress li dawn jippermettu aġġustament fid-doża. Taqbiżx id-doża rakkomandata.

It-tul tal-kura kombinata fit-tfal b'epatite Ċ kronika jvarja minn 6 xhur sa 12-il xahar skont it-tip ta' virus li t-tifel/tifla tiegħek huma infettati bih u r-rispons tagħhom għat-terapija. F'epatite B kronika it-tul tat-trattament ta' Pegasys huwa ta' 48 ġimgħa. Jekk jogħġbok iċċekkja mat-tabib tiegħek u segwi t-tul rakkomandat ta' kura. Injezzjoni ta' Pegasys normalment tittiehed qabel l-irqad.

Pegasys huwa maħsub għal użu taħt il-ġilda (għal taħt il-ġilda). Dan ifisser li Pegasys huwa injettat b'labra qasira fit-tessut xaħmi ta' taħt il-ġilda fl-addome jew fil-koxxa. Jekk tkun ser tinjetta din il-medicina inti stess, ser tingħata struzzjonijiet kif għandek tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati huma pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett (ara "Kif tinjetta Pegasys").

Uża Pegasys eżatt kif qallek it-tabib tiegħek, għat-tul ta' żmien li qallek it-tabib tiegħek. Jekk thoss li l-effett ta' Pegasys huwa qawwi wisq jew dgħajef wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Terapija kombinata ma' ribavirin f'epatite Ċ kronika

Fil-każ ta' terapija kombinata b'Pegasys u ribavirin, jekk jogħġbok segwi l-kors ta' dożaġġ rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Terapija kombinata ma' mediċini oħrajn f'epatite Ċ kronika

F'każ ta' terapija kombinata ma' Pegasys, jekk jogħġbok segwi l-kors ta' dożaġġ rakkomandat mit-tabib tiegħek u rreferi wkoll għall-fulġetti ta' tagħrif ta' kwalunkwe mediċina oħra li tintuża flimkien ma' Pegasys.

Jekk tuża Pegasys aktar milli suppost

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Pegasys

Jekk tinduna li nsejt tiehu l-injezzjoni tiegħek ġurnata jew jumejn wara li suppost, għandek tinjetta d-doża rakkomandata tiegħek immedjatement. Hu l-injezzjoni li jmiss fil-ġurnata tas-soltu.

Jekk tinduna li nsejt tiehu l-injezzjoni tiegħek tlett ijiem sa hamest ijiem wara li suppost, għandek tinjetta d-doża rakkomandata tiegħek immedjatement. Hu d-doża li jmiss f'intervalli ta' hamest ijiem sakemm terġa' tiġi fil-ġurnata li ssoltu tiehu d-doża fiha.

Bħala eżempju: L-injezzjoni ta' kull ġimgħa ta' Pegasys is-soltu tiġi nnettata t-Tnejn. Il-Ġimgħa tiftakar li tkun insejt tiehu l-injezzjoni t-Tnejn (erbat ijiem tard). Għandek tinjetta d-doża tas-soltu tiegħek immedjatement il-Ġimgħa u hu l-injezzjoni li jmiss l-Erbgħa (hamest ijiem wara d-doża tal-Ġimgħa). L-injezzjoni li jmiss ser tkun it-Tnejn, hamest ijiem wara l-injezzjoni tal-Erbgħa. Issa erġajt lura għall-ġurnata tas-soltu tiegħek u għandek tkompli l-injezzjonijiet tiegħek kull nhar ta' Tnejn.

Jekk tinduna li nsejt tiehu l-injezzjoni tiegħek sitt ijiem wara li suppost, għandek tistenna u tiehu d-doża l-ġurnata ta' wara, il-ġurnata tas-soltu.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok bżonn xi għajnuna dwar x'għandek tagħmel meta tinsa tiehu doża ta' Pegasys.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi nies taqbadhom depressjoni meta jieħdu Pegasys waħdu jew f'kura kombinata ma' ribavirin, u f'xi każijiet nies kellhom ħsibijiet ta' suwiċidju jew imġieba aġġressiva (xi kultant immirata lejn oħrajn bħal ħsibijiet li jheddu l-ħajja ta' oħrajn). Attwalment, xi pazjenti kkommettew suwiċidju. Kun żgur li tfittex kura ta' emergenza jekk tinnotta li qed taqbedek depressjoni jew jekk għandek ħsibijiet ta' suwiċidju jew bidliet fl-imġieba tiegħek. Tista' wkoll tikkunsidra ssaqsi membru tal-familja jew ħabib viċin biex jgħinuk toqgħod attent għal sinjali ta' depressjoni jew bidliet fl-imġieba tiegħek.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Xi tfal u adolexxenti ttrattati b'Pegasys għal epatite B kronika għal 48 ġimgħa ma kibrux jew ma ziedux piż daqs kemm kien mistenni għall-età tagħhom. Għadu mhux magħruf jekk humiex se jirritornaw għat-tul u l-piż ipproġettat tagħhom wara li jitlesta t-trattament.

B'kura ta' mhux aktar minn sena b'Pegasys flimkien ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika ma kibrux jew ma ziedux piż daqs kemm kien mistenni. Waqt li l-biċċa l-kbira tat-tfal regġhu lura għat-tul ipproġettat tagħhom fi żmien sentejn wara li tlestiet il-kura, u l-maġġoranza tat-tfal li kien fadal fi żmien sitt snin wara li tlestiet il-kura, jibqa' l-possibbiltà li Pegasys jista' jaffettwa it-tul finali ta' meta jsiru adulti.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatement jekk tinnotta xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji: uġiġħ qawwi fis-sider; sogħla persistenti; qalb tħabbat b'mod irregolari; diffikultà biex tiehu n-nifs; konfużjoni; depressjoni; uġiġħ ta' żaqq qawwi; demm fl-ippurgar (jew ippurgar iswed, qisu qatran); fsada qawwi mill-immieher; deni jew roġħda ta' bard; problemi fil-vista tiegħek. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jista' jkollok bżonn attenzjoni medika urġenti.

Effetti sekondarji komuni ħafna bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10) huma:

Disturbi metaboliċi: Telf t'aptit

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Thossok depress (thossok b'moral baxx, thossok imdejjaq bik innifsek jew thossok bla tama), ansjetà, ma tkunx tista' torqod, uġigh ta' ras, diffikultà biex tikkonċentra u sturdament

Disturbi fit-tehid tan-nifs: Sogħla, qtugħ ta' nifs

Disturbi fis-sistema diġestiva: Dijarea, tqalligh, uġigh addominali

Disturbi fil-ġilda: Telf ta' xagħar, u reazzjonijiet fil-ġilda (inkluż ħakk, dermatite u ġilda xotta)

Disturbi fil-muskoli u l-ġhadam: Uġigh fil-ġogi u fil-muskoli

Disturbi ġenerali: Deni, dgħufija, għeja, roġħda, sirdat, uġigh, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, u irritabilità (tiddejjaq malajr)

Effetti sekondarji komuni bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) huma:

Infezzjonijiet: Infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, minn virusis u mill-batterja. Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, bronkite, infezzjoni tal-fungu fil-ħalq u herpes (infezzjoni virali rikorrenti, li sseħħ b'mod komuni, li taffettwa x-xufftejn, ħalq)

Disturbi fid-demm: Għadd ta' plejtlis baxx (li jaffettwa l-abilità li jagħqad), anemija (għadd ta' ċelluli ħomor baxx) u glandoli tal-limfa mkabbra

Disturbi fis-sistema tal-ormoni: Glandola tat-tirojde attiva ż-żejjed jew mhux attiva biżżejjed

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Tibdil fil-burata/emozzjonali, aggressjoni, nervi, tnaqqis fix-xewqa sesswali, memorja ħażina, ħass ħażin, tnaqqis tas-saħħa fil-muskoli, emigranja, tnemnim, tingiż, sensazzjoni ta' ħruq, roġħda, tibdil fis-sens tat-togħma, inkubi, nġhas

Disturbi fl-għajnejn: Vista mċajpra, uġigh fl-għajnejn, infjammazzjoni fl-għajnejn u għajnejn xotti.

Disturbi fil-widnejn: Uġigh fil-widnejn

Disturbi fil-qalb u l-kanali tad-demm: Rata ta' taħbit tal-qalb mgħaġġla, taħbit tal-qalb kif jinħass fil-polz, nefħa fl-estremitàjiet, fwawar

Disturbi fit-tehid tan-nifs: Qtugħ ta' nifs ma' attività, fsada mill-immnieher, infjammazzjoni fl-immnieher u fil-grizmejn, infezzjonijiet fl-immnieher u fis-sinus (spażji mimlijin bl-arja li jinstabu fl-ġhadam tar-ras u tal-wiċċ), immnieher iqattar, uġigh fil-grizmejn

Disturbi fis-sistema diġestiva: Rimettar, indigestjoni, diffikultà biex tibra', ulċerazzjoni fil-ħalq, fsada mill-ħanek, infjammazzjoni tal-ilsien u l-ħalq, gass (ammont żejjed ta' arja jew gassijiet), ħalq xott u telf ta' piż

Disturbi fil-ġilda: Raxx, żieda fl-għaraq, psorjasi, horriqija, ekżema, sensitività għad-dawl tax-xemx, tgħereq ħafna matul il-lejl

Disturbi fil-muskoli u l-ġhadam: Uġigh fid-dahar, infjammazzjoni fil-ġogi, indeboliment fil-muskoli, uġigh fl-ġhadam, uġigh fl-għonq, uġigh fil-muskoli, bughawwieġ fil-muskoli

Disturbi fis-sistema riproduttiva: Impotenza (nuqqas fil-ħila biex iżzomm erezzjoni)

Disturbi ġenerali: Uġigh fis-sider, marda tixbaħ lill-influwenza, telqa (ma thossokx tajjeb), letargija, fwawar, għatx

Effetti sekondarji mhux komuni bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100) huma:

Infezzjonijiet: Infezzjoni fil-pulmun, infezzjonijiet fil-ġilda

Neoplażmi beninni u malinni: Tumor fil-fwied

Disturbi fis-sistema immuni: Sarkojdożi (partijiet ta' tessut infjammat li jseħħu f'kull parti tal-ġisem), infjammazzjoni tat-tirojde

Disturbi fis-sistema tal-ormoni: Dijabete (zokkor għoli fid-demm)

Disturbi fil-metaboliżmu: Deidratazzjoni

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Ħsibijiet ta' suwiċidju, alluċinazzjonijiet, newropatija periferali (disturbi fin-nervituri li jaffettwaw l-estremitàjiet)

Disturbi fl-għajnejn: Fsada fir-retina (il-parti ta' wara tal-għajnejn)

Disturbi fil-widnejn: Telf tas-smigh
Disturbi fil-qalb u fil-kanali tad-demmm: Pressjoni għolja
Disturbi fit-tehid tan-nifs: Tharhir
Disturbi fis-sistema digestiva: Fsada gastro-intestinali
Disturbi fil-fwied: Funzjoni hażina tal-fwied

Effetti sekondarji rari bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000) huma:

Infezzjonijiet: Infezzjoni tal-qalb, infezzjoni tal-parti ta' barra tal-widna
Disturbi tad-demmm: Tnaqqis qawwi tač-ċelluli l-homor tad-demmm, tač-ċelluli l-bojod tad-demmm u tal-plejtlits
Disturbi fis-sistema immuni: Reazzjoni allergika severa, lupus eritematosus sistemika (marda fejn il-ġisem jattakka ič-ċelluli tiegħu stess), artrite rewmatojda (marda awtoimmuni)
Disturbi fis-sistema tal-ormoni: Ketoaċidożi dijabetika, komplikazzjoni ta' dijabete mhux ikkontrollata
Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Suwiċidju, disturbi psikotiċi (problemi severi tal-personalità u deterjorament fil-funzjoni soċjali normali), koma (tintilef minn sensik fil-fond u fit-tul), aċċessjonijiet, paralisi fil-wiċċ (indebboliment fil-muskoli tal-wiċċ)
Disturbi fl-ġhajnejn: Infjammazzjoni u nefħa tan-nerv ottiku, infjammazzjoni tar-retina, ulċerazzjoni tal-korneja
Disturbi fil-qalb u fil-kanali tad-demmm: Attakk ta' qalb, insuffiċjenza tal-qalb, uġiġħ fil-qalb, ritmu tal-qalb mgħaġġel, disturbi fir-ritmu jew infjammazzjoni tar-rita li tiksi l-qalb u tal-muskolu tal-qalb, fsada fil-moħħ u infjammazzjoni fil-kanali
Disturbi fit-tehid tan-nifs: Pnewmonja interstizjali (infjammazzjoni tal-pulmun inkluż riżultat fatali), demm magħqud fil-pulmun
Disturbi fis-sistema digestiva: Ulċera fl-istonku, infjammazzjoni tal-frixa
Disturbi fil-fwied: Insuffiċjenza tal-fwied, infjammazzjoni tal-kanal tal-bili, fwied xahmi
Disturbi fil-muskoli u l-ġhadam: Infjammazzjoni tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi: Insuffiċjenza tal-kliewi
Korriment jew avvelenament: Doża eċċessiva tas-sustanza

Effetti sekondarji rari haħna bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000) huma:

Disturbi fid-demmm: Anemija aplastika (insuffiċjenza tal-mudullun biex jipproduċi ċelluli ħomor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm u plejtlits)
Disturbi fis-sistema immuni: Purpura (żieda fit-tbengil, fsada, tnaqqis fil-plejtlits, anemija u debbulizza estrema) trombocitopenika idjopatika (jew trombotika)
Disturbi fl-ġhajnejn: Telf tal-vista
Disturbi fil-ġilda: Nekrolisi tossika tal-epidermide/Sindrome Stevens Johnson/eritema multiforme (firxa ta' raxxijiet bi gradi varji ta' severità inkluż mewt li tista' tkun assoċjata ma' nfafet fil-ħalq, imnieħer, ġhajnejn u membrani tal-mukuża oħrajn u tqaxxir tal-parti affettwata tal-ġilda), anġjoedima (nefħa fil-ġilda u fil-mukuża)

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

Disturbi tad-demmm: Aplasija pura tač-ċelluli l-ħomor (forma severa ta' anemija fejn il-produzzjoni tač-ċelluli ħomor tad-demmm tonqos jew tieqaf); din tista' twassal għal sintomi bħal li tħossok għajjen haħna u bla ebda enerġija
Disturbi fis-sistema immuni: Il-marda Vogt Koyanagi Harada – marda rari kkaratterizzata minn telf tal-vista, smigh u pigmentazzjoni fil-ġilda; rifjut ta' trapjant tal-fwied u tal-kliewi
Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Manija (episodji ta' burdata tajba b'mod esagerat) u disturbi bipolari (episodji ta' burdata tajba b'mod esagerat li jalternaw ma' dwejjjaq u disperazzjoni); ħsibijiet dwar li thedded il-ħajja ta' haddieħor, puplesija
Disturbi fl-ġhajnejn: Forma rari ta' distakk tar-retina bi fluwidu preżenti fir-retina
Disturbi fil-qalb u fil-kanali tad-demmm: Iskemija periferali (provvista mhux biżżejjed ta' demm lejn l-estremittajiet)

Disturbi fis-sistema diġestiva: Kolite iskemika (provvista mhux biżżejjed ta' demm lejn l-imsaren), bidliet fil-kulur tal-ilsien

Disturbi fil-muskoli u fl-għadam: Hsara serja fil-muskoli u uġiġ

Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun - marda fejn il-kanali tad-demm fil-pulmun jidjiequ b'mod gravi u jwasslu għall-pressjoni għolja fil-kanali tad-demm li jgħorru demm mill-qalb għall-pulmun. Dan jista' jsehh b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħal infezzjoni bl-HIV jew problemi severi fil-fwied (ċirrozi). L-effett sekondarju jista' jiżviluppa f'diversi hinijiet waqt il-kura, tipikament diversi xhur wara l-bidu ta' kura b'Pegasys.

Meta Pegasys jintuża waħdu f'pazjenti b'epatite B jew Ċ, xi wħud minn dawn l-effetti għandhom anqas probabbiltà li jsehhu.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Pegasys

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

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

Aħżen fi frigġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-kunjett jew il-pakkett ikollhom xi hsara, jekk is-soluzzjoni hija mdardra jew jekk għandha xi frak, jew jekk il-medicina tkun xi kulur iehor hlief bla kulur għal isfar ċar.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Pegasys

- Is-sustanza attiva hija peginterferon alfa-2a. Kull kunjett ta' 1.0 mL ta' soluzzjoni fih 180 mikrogramma peginterferon alfa-2a.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol, sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Pegasys u l-kontenut tal-pakkett

Pegasys huwa pprezentat bħala soluzzjoni għall-injezzjoni f'kunjett (1 mL). Huwa disponibbli f'pakketti li fihom kunjett wiehed jew 4 kunjetti ta' doża waħda. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

pharmaand GmbH

Taborstrasse 1

1020 Wien

L-Awstrija

Manifattur

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
L-Awstrija

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

Kif tinjetta Pegasys

L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tuża l-kunjetti ta' doża waħda ta' Pegasys biex tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib/a tiegħek jew l-assistent tat-tabib/a tiegħek ser jurik kif tagħti l-injezzjoni.

Preparamenti ta' qabel

Aħsel idejk sew qabel ma tmiss xi wieħed mill-oġġetti.

Igħbor l-affarijiet li għandek bżonn qabel ma tibda:

Inkluż fil-pakkett:

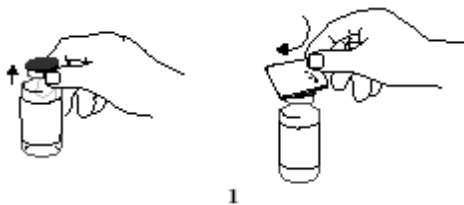
- kunjett ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Pegasys

Mhux inkluż fil-pakkett:

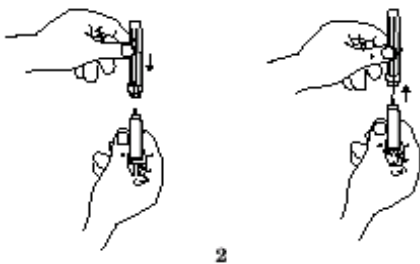
- siringa ta' 1 mL
- labra twila biex tiġbed Pegasys mill-kunjett
- labra qasira għall-injezzjoni taħt il-ġilda
- imselha biex tnaddaf
- faxxa żgħira jew garża sterili
- faxxa li tehel
- kontenitur għar-rimi għall-affarijiet użati

Kif tkejjel id-doża ta' Pegasys

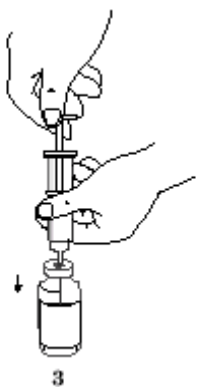
- Nehhi l-ghatu protettiv mill-kunjett ta' Pegasys (1).



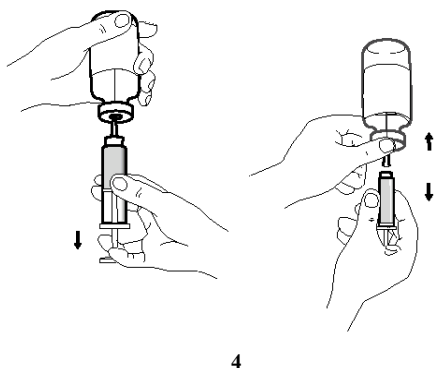
- Naddaf il-wiċċ tal-lastku tal-kunjett b'imselha li tnaddaf. Tista' żżomm l-istess imselha biex tnaddaf il-ġilda fejn tkun ser tinjetta Pegasys.
- Nehhi s-siringa mill-pakkett. Tmisx it-tarf tas-siringa.
- Hu l-labra t-twila u wahhalha sew mat-tarf tas-siringa (2).



- Nehhi l-ghatu tal-labra minghajr ma tmiss il-labra u zomm is-siringa bil-labra f'idejk.
- Dahhal il-labra minn ġol-wiċċ tal-lastku tal-kunjett ta' Pegasys (3).

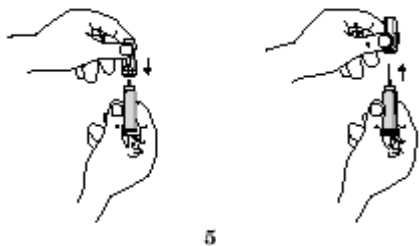


- Żomm il-kunjett u s-siringa f'id waħda u dawwar il-kunjett u s-siringa ta' taħt fuq (4).



Bis-siringa tipponta 'l fuq, kun ċert li t-tarf tal-labra jkun fis-soluzzjoni ta' Pegasys. L-id l-oħra tkun hielsa biex tmexxi il-plaġer tas-siringa.

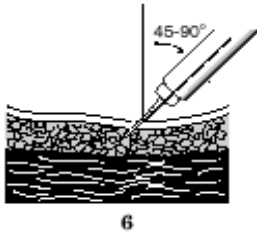
- Iġbed il-plaġer lura bil-mod sabiex tiġbed fis-siringa ftit aktar mid-doża li kitiblek it-tabib tiegħek .
- Żomm is-siringa bil-labra fil-kunjett tipponta 'l fuq, aqla' is-siringa minn mal-labra t-twila waqt li żżomm il-labra fil-kunjett u mingħajr ma tmiss il-ponta tas-siringa.
- Hu l-labra l-qasira u waħhalha sew mat-tarf tas-siringa (5).



- Nehhi l-ġhatu tal-labra mil-labra tas-siringa.
- Aċċerta ruħek li ma jkunx hemm xi bżieġaq tal-arja fis-siringa. Jekk tara xi bżieġaq, iġbed il-plaġer ftit lura. Biex tneħhi xi bżieġaq tal-arja minn ġoos-siringa, żomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq. Tektek is-siringa bil-mod sabiex il-bżieġaq jitilgħu 'l fuq. Imbotta il-plaġer 'il fuq bil-mod sad-doża t-tajba. Erga' poġġi l-ġhatu tal-labra u poġġi s-siringa f'pożizzjoni orizzontali sakemm tkun lesta għall-użu.
- Halli s-soluzzjoni tilhaq temperatura tal-kamra qabel l-injezzjoni jew saħħan is-siringa fil-pali ta' idejk.
- Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni qabel l-ġhoti: tużahix jekk ikollha kulur mhux tas-soltu jew jekk ikun fiha xi frak. Issa inti lest/a biex tinjetta d-doża.

Injezzjoni tas-soluzzjoni

- Għażel post għall-injezzjoni fl-addome jew fil-koxxa (minbarra fiż-żokra jew fil-qadd). Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.
- Naddaf u ddiżinfetta b'imselha l-gilda fejn tkun ser tinjetta.
- Stenna l-post jinxef.
- Nehhi l-għatu tal-labra.
- B'id waħda, oqros ftit mill-gilda biex tiffirma tinja . Bl-id l-oħra żomm is-siringa bħal ma żżomm lapes.
- Dahhal il-labra kollha fil-gilda maqrusa b'angolu ta' 45° sa 90° (6).



- Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-planger bil-mod s'isfel nett.
- Iġbed il-labra 'l barra mill-gilda.
- Jekk hemm bżonn għafas għal ftit sekondi l-post fejn tajt l-injezzjoni b'biċċa faxxa żgħira jew b'garża sterili.

Timmassaġjax il-post fejn tajt l-injezzjoni. Jekk johroġ xi demm, għatti b'biċċa faxxa adeżiva.

Rimi ta' materjali tal-injezzjoni

Is-siringa, labra u l-materjali kollha tal-injezzjoni huma maħsuba għall-użu ta' darba biss u għandhom jintremew wara l-injezzjoni. Armi s-siringa u l-labra b'mod sigur f'kontenitur magħluq. Staqsi lit-tabib, l-isptar jew lill-ispizjar tiegħek għal kontenitur xieraq.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest
peginterferon alfa-2a

Aqra sew dan-il fuljett kollu qabel tibda tuża 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 lill-infermier tiegħek.
- Din il-medicina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lill-persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Pegasys u għalxiex jintuża

Pegasys fih is-sustanza attiva peginterferon alfa-2a, li huwa interferon li jaħdem fit-tul. Interferon huwa proteina li tbiddel ir-rispons tas-sistema immuni tal-ġisem biex tgħinu jiggieled kontra infezzjonijiet u mard sever kif ukoll biex timblokka t-tkabbir taċ-ċelluli tal-kanċer.

Pegasys jintuża għat-trattament tal-poliċitemija vera jew tromboċitemija essenzjali fl-adulti. Poliċitemija vera u tromboċitemija essenzjali huma tipi rari ta' kanċer li fihom il-mudullun jipproduċi wisq ċelluli ħomor tad-demem, ċelluli bojod tad-demem u plejtlits (ċelluli li jgħinu lid-demem jagħqad).

Poliċitemija vera u tromboċitemija essenzjali: Pegasys jintuża waħdu.

Pegasys jintuża wkoll biex jikkura epatite B kronika jew epatite Ċ kronika fl-adulti. Jintuża wkoll biex jikkura epatite B kronika fi tfal u adolexxenti b'età minn 3 snin 'il fuq u epatite Ċ kronika fi tfal u adolexxenti b'età minn 5 snin 'il fuq, li qatt ma ħadu kura qabel. Kemm epatite B kronika kif ukoll epatite Ċ kronika huma infezzjonijiet tal-fwied ikkawżati minn virus.

Epatite B Kronika: Pegasys normalment jintuża waħdu.

Epatite Ċ Kronika: Għall-kura ta' epatite Ċ kronika (CHC - *chronic hepatitis C*) Pegasys jintuża flimkien ma' medicini oħrajn.

Irreferi wkoll għall-fuljetti ta' taghrif ta' kwalunkwe medicina oħra li tintuża flimkien ma' Pegasys.

2. X'għandek tkun taf qabel ma' tuża Pegasys

Tużax Pegasys

- jekk inti allergiku għal peginterferon alfa-2a, għal xi interferon jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qatt kellek attakk tal-qalb jew iddaħħalt l-isptar minhabba uġiġh qawwi fis-sider fl-aħħar sitt xhur.

- jekk qatt kellek jew għandek marda awtoimmuni (bħal artrite reumatojde, psorjasi jew mard infjammatorju tal-musrana).
- jekk għandek marda tat-tirojde li mhix ikkontrollata bil-mediċini.
- jekk għandek mard avanzat tal-fwied u l-fwied tiegħek ma jaħdimx sew (eż. il-ġilda tiegħek tkun sfaret).
- jekk il-pazjent huwa tifel/tifla li għandu/ha inqas minn 3 snin.
- jekk il-pazjent huwa tifel/tifla li xi darba kellu/kellha kondizzjonijiet psikjatriċi serji bħal depressjoni severa jew ħsibijiet ta' suwiċidju.
- jekk inti nfettat kemm bil-virus tal-epatite C kif ukoll bil-virus tal-immunodeficijenza uman, u l-fwied tiegħek ma jaħdimx sew (eż. il-ġilda tiegħek tkun sfaret).
- jekk qed tiġi kkurat b'telbivudine, mediċina għall-infezzjoni tal-epatite B (ara "Mediċini oħra u Pegasys").

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża Pegasys

- jekk kellek disturb nervuż jew mentali sever.
- jekk qatt kellek depressjoni jew sintomi assoċjati ma' depressjoni (eż. sensazzjonijiet ta' dwejjaq, qtugħ ta' qalb, eċċ.).
- jekk inti adult li qed tabbuża jew li fil-passat abbużajt minn sustanzi (eż. alkohol jew drogi).
- jekk għandek psorjasi, din tista' tmur għall-agħar waqt kura b'Pegasys.
- jekk għandek xi problema fil-fwied minbarra epatite B jew C.
- jekk għandek dijabete jew pressjoni għolja, it-tabib jista' jgħidlek biex tagħmel eżami tal-ghajnejn.
- jekk ġejt mgħarraf li għandek is-sindrome VKH.
- jekk għandek marda tat-tirojde li m'hijiex ikkontrollata tajjeb bil-mediċini.
- jekk qatt kont tbat minn anemija.
- jekk kellek trapjant ta' organu (fwied jew kliwi) jew għandek trapjant ippjanat fil-futur qarib.
- jekk għandek ukoll HIV u qiegħed tiġi kkurat bi prodotti mediċinali kontra l-HIV.
- jekk ġejt imwaqqaf minn terapija ta' qabel għal Epatite C minhabba anemija jew għadd tad-dem demm baxx.

Ladarba tibda l-kura b'Pegasys, kellem lit-tabib, l-infermier jew l-ispiżjar tiegħek:

- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma' depressjoni (eż. sensazzjonijiet ta' dwejjaq, qtugħ ta' qalb, eċċ.) (ara sezzjoni 4).
- jekk tinnota bidla fil-vista tiegħek.
- jekk tiżviluppa sintomi assoċjati ma' rih jew ma' xi infezzjoni oħra tas-sistema respiratorja (bħal sogħla, deni jew xi diffikultà biex tieħu n-nifs).
- jekk taħseb li se taqbdet infezzjoni (bħal pnemonja) peress li meta tkun qed tircievi Pegasys, jista' jkollok temporanjament riskju oghla ta' infezzjoni.
- jekk tiżviluppa xi sinjali ta' telf ta' demm jew tbengil mhux tas-soltu, kellem lit-tabib tiegħek immedjatament.
- jekk tiżviluppa sinjali ta' reazzjoni allergika severa (bħal diffikultà biex tieħu n-nifs, tharhir jew horriqija) waqt li tkun qed tieħu din il-mediċina, fittex għajnuna medika immedjatament.
- jekk tiżviluppa sintomi tas-sindrome Vogt-Koyanagi-Harada; kombinazzjoni ta' ilmenti ta' ebusija fl-ghonq, ugiġh ta' ras, telf tal-kulur tal-ġilda jew tax-xagħar, disturbi fl-ghajnejn (bħal vista mċajpra), u/jew anormalità fis-smiġh (bħal tisfir fil-widnejn).

Waqt il-kura it-tabib tiegħek se jieħu kampjuni tad-dem demm b'mod regolari biex jiċċekkja għal bidliet fiċ-ċelluli bojod tad-dem demm (ċelluli li jiġġieldu l-infezzjoni), fiċ-ċelluli ħomor tad-dem demm (ċelluli li jgħorru l-ossignu), fil-plejtlits (ċelluli li jgħaqqdu d-dem demm), fil-funzjoni tal-fwied, fil-glucose (livelli taz-zokkor fid-dem demm) jew bidliet f'valuri oħra tal-laboratorju.

Disturbi dentali u tal-ħanek, li jistgħu jwasslu għal telf ta' snien, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jircievu terapija kombinata ta' Pegasys u ribavirin. Barra minn hekk, waqt kura fit-tul bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin, ħalq xott jista' jagħmel ħsara lis-snien u lill-membrani tal-ħalq. Għandek taħsel

snienek sew darbtejn kuljum u tagħmel eżaminazzjoni dentali regolari. Barra minn hekk xi pazjenti jista' jkollhom esperjenza ta' rimettar. Jekk ikollok din ir-reazzjoni, kun żgħur li tlahlah ħalqek sew wara.

Tfal u adolexxenti

Indikazzjoni għal Policitemija vera u tromboċitemija essenzzjali:

Pegasys m'għandux jingħata lil tfal u adolexxenti peress li m'hemm l-ebda informazzjoni disponibbli dwar l-użu ta' Pegasys f'dan il-grupp ta' età għal dawn l-indikazzjonijiet.

Indikazzjoni għall-Epatite B u Ċ Kronika:

L-użu ta' Pegasys huwa ristrett għal tfal u adolexxenti b'epatite Ċ kronika b'età minn 5 snin 'il fuq jew tfal u adolexxenti b'epatite B kronika b'età minn 3 snin 'il fuq. Pegasys m'għandux jingħata lil tfal b'età inqas minn 3 snin għax fih benzyl alcohol u jista' jikkawża reazzjonijiet tossiċi u reazzjonijiet allergiċi f'dawn it-tfal.

- **Jekk it-tifel/tifla tiegħek qatt kellu/ha disturb psikjatriku, kellem lit-tabib tiegħek, li se jissorvelja lit-tifel/tifla tiegħek għal sinjali jew sintomi ta' depressjoni (ara sezzjoni 4).**
- **Wagt it-tehid ta' Pegasys, it-tifel/tifla tiegħek jistgħu jikbru u jiżviluppaw aktar bil-mod (ara sezzjoni 4).**

Mediċini oħra u Pegasys

Tużax Pegasys jekk qed tieħu telbivudine (ara "Tużax Pegasys") għax it-taħlita ta' dawn il-mediċini iżżid ir-riskju ta' żvilupp ta' newropatija periferali (tnemnim, tingiż u/jew sensazzjonijiet ta' ħruq fid-dirgħajn u/jew fir-riglejn). Għalhekk, it-taħlita ta' Pegasys ma' telbivudine hija kontraindikata. Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tigi kkurat b'telbivudine.

Għarraf lit-tabib jekk tkun qed tieħu xi mediċini kontra l-ażżma, minhabba li d-doża tal-mediċina kontra l-ażżma li tkun qed tieħu jista' jkun li jkollha b'żonn tinbidel.

Pazjenti li huma infettati ukoll bl-HIV: Għarraf lit-tabib tiegħek jekk tkun qed tieħu terapija kontra l-HIV. Aċidożi lattika u funzjoni tal-fwied li tmur għall-agħar, huma effetti sekondarji assoċjati ma' Terapija Anti-Retrovirali Attiva Ħafna (HAART - *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*), li hi kura għall-HIV. Jekk qed tingħata HAART, iż-żieda ta' Pegasys + ribavirin tista' iżżid ir-riskju tiegħek ta' aċidożi lattika jew ta' insuffiċjenza tal-fwied. It-tabib tiegħek se jissorveljak għal sinjali u sintomi ta' dawn il-kondizzjonijiet. Pazjenti li qed jirċievu zidovudine flimkien ma' ribavirin u alfa interferons għandhom riskju akbar li jiżviluppaw anemija. Pazjenti li jirċievu azathioprin flimkien ma' ribavirin u peginterferon għandhom riskju akbar li jiżviluppaw disturbi severi tad-demem. Jekk jogħġbok hu ħsieb li taqra wkoll il-fuljett ta' tagħrif ta' ribavirin.

Ghid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Meta Pegasys jintuza flimkien ma' ribavirin, kemm pazjenti rgħiel kif ukoll nisa iridu jieħdu prekawzjonijiet speċjali fl-attività sesswali tagħhom jekk hemm xi ċans li sseħħ tqala, peress li ribavirin jista' jkun ta' ħsara kbira għat-tarbija li għada ma twelditx:

- jekk inti **mara** li jista' jkollok it-tfal u li qed tiehu Pegasys flimkien ma' ribavirin, irid ikollok test negattiv tat-tqala qabel il-kura, kull xahar waqt it-terapija u għal 4 xhur wara li l-kura titwaqqaf. Għandek tuża' kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal 4 xhur wara li tkun intemmet il-kura. Tista' tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- jekk inti **raġel** li qed tiehu Pegasys flimkien ma' ribavirin, m'għandekx tagħmel sess ma' mara tqila sakemm ma tużax kondom. Dan inaqqas iċ-ċans li ribavirin jithalla fil-ġisem tal-mara. Jekk is-sieħba femminili tiegħek mhix tqila bħalissa iżda jista' jkollha it-tfal, hija għandha tiġi ttestjata għat-tqala kull xahar waqt il-kura u għal 7 xhur wara li titwaqqaf il-kura. Int jew is-sieħba tiegħek għandkom tużaw kontraċettiv effettiv matul iż-żmien li int qed tiehu l-kura u għal 7 xhur wara li tkun intemmet il-kura. Tista' tiddiskuti dan mat-tabib tiegħek.

Itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu xi medicina. Mhux magħruf jekk dan il-prodott huwiex preżenti fil-ħalib tal-bniedem. Għalhekk, treddghax lit-tarbija jekk qed tiehu Pegasys. F'terapija kombinata ma' ribavirin, ara l-fuljetti ta' tagħrif rispettivi tal-prodotti mediċinali li fihom ribavirin.

Irreferi wkoll għall-fuljetti ta' tagħrif ta' kwalunkwe medicina oħra li tintuza flimkien ma' Pegasys.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew tagħmel użu minn magni jekk thossok bi ngħas, għajjen, jew konfuż waqt li tkun qed tiehu Pegasys.

Pegasys fih benzyl alcohol, polysorbat 80 u sodium

Din il-medicina fiha 5 mg ta' benzyl alcohol f'kull siringa mimlija għal-lest li hu ekwivalenti għal 10 mg/mL.

Benzyl alcohol jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

Benzyl alcohol ġie marbut mar-riskju ta' effetti sekondarji severi inklużi problemi tan-nifs (imsejha "*gasping syndrome*") fi tfal żgħar. Pegasys m'għandux jingħata lil trabi prematuri, trabi tat-twelid jew tfal b'età sa 3 snin.

Staqs i lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek għal parir jekk inti tqila jew qed tredra, jew jekk għandek mard tal-fwied jew tal-kliewi. Dan huwa minħabba li ammonti kbar ta' benzyl alcohol jistgħu jibnu fil-ġisem tiegħek u jistgħu jikkawżaw effetti sekondarji (imsejha "*aċidożi metabolika – metabolic acidosis*").

Din il-medicina fiha 0.025 mg ta' polysorbate 80 f'kull siringa mimlija għal-lest li hu ekwivalenti għal 0.05 mg/mL. Polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti għandek jew it-tifel/tifla tiegħek għandhom xi allergiji magħrufa.

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

3. Kif għandek tuża Pegasys

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

Dożaġġ ta' Pegasys

It-tabib tiegħek iddetermina id-doża eżatta ta' Pegasys, u ser jgħidlek kemm il-darba trid tużah. Jekk hemm bżonn, id-doża tista' tinbidel waqt il-kura. Taqbiżx id-doża rakkomandata.

Poliċitemija vera u tromboċitemija essenzjali fl-adulti

Pegasys għat-trattament ta' poliċitemija vera jew tromboċitemija essenzjali jingħata waħdu bid-doża rakkomandata tal-bidu ta' 45 mikrogramma darba kull ġimgħa taħt il-ġilda u ttittrata ġeneralment b'żidiet ta' 45 mikrogramma kull xahar sa massimu ta' 180 mikrogramma darba kull ġimgħa taħt il-ġilda.

Id-doża tista' tiġi modifikata u/jew l-intervall tal-ġhoti jista' jiġi estiż mit-tabib tiegħek.

Epatite B u Ċ fl-adulti

Pegasys jintuża waħdu biss jekk għal xi raġuni ma tistax tieħu ribavirin.

Pegasys mogħti waħdu jew ikkombinat ma' ribavirin huwa ġeneralment mogħti f'doża ta' 180 mikrogramma darba fil-ġimgħa. Ara wkoll l-intestaturi hawn taħt għal terapiji kkombinati. It-tul tal-kura kombinata jvarja minn 4 sa 18-il xahar skont it-tip ta' virus li tkun infettat bih, ir-rispons għall-kura u jekk kontx ikkurat/a minn qabel.

Jekk jogħġbok aċċerta ruħek mat-tabib tiegħek u hu l-kura għall-perijodu ta' żmien rakkomandat. L-injezzjoni ta' Pegasys normalment tittiehed qabel l-irqad.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Epatite B (minn 3 snin 'il fuq) u Epatite Ċ (minn 5 snin 'il fuq)

It-tabib tiegħek stabbilixxa d-doża eżatta ta' Pegasys għat-tifel/tifla tiegħek u se jgħidlek kemm-il darba għandek tużah. Id-doża tas-soltu ta' Pegasys hija bbażata fuq it-tul u l-piż tat-tifel/tifla tiegħek. Jekk meħtieġ, id-doża tista' tinbidel waqt il-kura. Fi tfal u adolesxenti huwa rakkomandat li jintużaw siringi mimlija għal-lest ta' Pegasys, peress li dawn jippermettu aġġustament fid-doża. Taqbiżx id-doża rakkomandata.

It-tul tal-kura kombinata fit-tfal b'epatite Ċ kronika jvarja minn 6 xhur sa 12-il xahar skont it-tip ta' virus li t-tifel/tifla tiegħek huma infettati bih u r-rispons tagħhom għat-terapija. F'epatite B kronika it-tul tat-trattament ta' Pegasys huwa ta' 48 ġimgħa. Jekk jogħġbok iċċekkja mat-tabib tiegħek u segwi t-tul rakkomandat ta' kura. Injezzjoni ta' Pegasys normalment tittiehed qabel l-irqad.

Pegasys huwa maħsub għal użu taħt il-ġilda (għal taħt il-ġilda). Dan ifisser li Pegasys huwa injettat b'labra qasira fit-tessut xaħmi ta' taħt il-ġilda fl-addome jew fil-koxxa. Jekk tkun ser tinjetta din il-medicina inti stess, ser tingħata struzzjonijiet kif għandek tagħti l-injezzjoni. Istruzzjonijiet dettaljati huma pprovduti fl-aħħar ta' dan il-fuljett (ara "Kif tinjetta Pegasys").

Uża Pegasys eżatt kif qallek it-tabib tiegħek, għat-tul ta' żmien li qallek it-tabib tiegħek. Jekk thoss li l-effett ta' Pegasys huwa qawwi wisq jew dgħajef wisq, kellek lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek.

Terapija kombinata ma' ribavirin f'epatite Ċ kronika (il-pazjenti kollha minn 5 snin 'il fuq)

Fil-każ ta' terapija kombinata b'Pegasys u ribavirin, jekk jogħġbok segwi l-kors ta' dożaġġ rakkomandat mit-tabib tiegħek.

Terapija kombinata ma' medicini oħrajn f'epatite Ċ kronika (il-pazjenti kollha minn 5 snin 'il fuq)

F'każ ta' terapija kombinata ma' Pegasys, jekk jogħġbok segwi l-kors ta' dożaġġ rakkomandat mit-tabib tiegħek u rreferi wkoll għall-fuljetti ta' tagħrif ta' kwalunkwe medicina oħra li tintuża flimkien ma' Pegasys.

Jekk tuża Pegasys aktar milli suppost

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Pegasys

Jekk tinduna li nsejt tiehu l-injezzjoni tiegħek ġurnata jew jumejn wara li suppost, għandek tinjetta d-doża rakkomandata tiegħek immedjatament. Hu l-injezzjoni li jmiss fil-ġurnata tas-soltu.

Jekk tinduna li nsejt tiehu l-injezzjoni tiegħek tlett ijiem sa hamest ijiem wara li suppost, għandek tinjetta d-doża rakkomandata tiegħek immedjatament. Hu d-doża li jmiss f'intervalli ta' hamest ijiem sakemm terġa' tiġi fil-ġurnata li ssoltu tiehu d-doża fiha.

Bħala eżempju: L-injezzjoni ta' kull ġimgħa ta' Pegasys is-soltu tiġi nnettata t-Tnejn. Il-Ġimgħa tiftakar li tkun insejt tiehu l-injezzjoni t-Tnejn (erbat ijiem tard). Għandek tinjetta d-doża tas-soltu tiegħek immedjatament il-Ġimgħa u hu l-injezzjoni li jmiss l-Erbgħa (hamest ijiem wara d-doża tal-Ġimgħa). L-injezzjoni li jmiss ser tkun it-Tnejn, hamest ijiem wara l-injezzjoni tal-Erbgħa. Issa ergajt lura għall-ġurnata tas-soltu tiegħek u għandek tkompli l-injezzjonijiet tiegħek kull nhar ta' Tnejn.

Jekk tinduna li nsejt tiehu l-injezzjoni tiegħek sitt ijiem wara li suppost, għandek tistenna u tiehu d-doża l-ġurnata ta' wara, il-ġurnata tas-soltu.

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk ikollok bżonn xi għajjnuna dwar x'għandek tagħmel meta tinsa tiehu doża ta' Pegasys.

M'għandekx tiehu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiehu.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhall kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Xi nies taqbadhom depressjoni meta jieħdu Pegasys waħdu jew f'kura kombinata ma' ribavirin, u f'xi każijiet, nies kellhom ħsibijiet ta' suwiċidju jew imġieba aġġressiva (xi kultant immirata lejn oħrajn bħal ħsibijiet li jheddu l-ħajja ta' oħrajn). Attwalment, xi pazjenti kkommettew suwiċidju. Kun żgur li tfittex kura ta' emergenza jekk tinnota li qed taqdek depressjoni jew jekk għandek ħsibijiet ta' suwiċidju jew bidliet fl-imġieba tiegħek. Tista' wkoll tikkunsidra ssaqsi membru tal-familja jew ħabib viċin biex jgħinuk toqgħod attent għal sinjali ta' depressjoni jew bidliet fl-imġieba tiegħek.

Tkabbir u żvilupp (tfal u adolexxenti):

Xi tfal u adolexxenti ttrattati b'Pegasys għall-epatite B kronika għal 48 ġimgħa ma kibrux jew ma ziedux piż daqs kemm kien mistenni għall-età tagħhom. Għadu mhux magħruf jekk humiex se jirritornaw għat-tul u l-piż ipproġettat tagħhom wara li jitlesta t-trattament.

B'kura ta' mhux aktar minn sena b'Pegasys flimkien ma' ribavirin, xi tfal u adolexxenti b'epatite C kronika ma kibrux jew ma ziedux piż daqs kemm kien mistenni. Waqt li l-biċċa l-kbira tat-tfal reġġu lura għat-tul ipproġettat tagħhom fi żmien sentejn wara li tlestiet il-kura, u l-maġġoranza tat-tfal li kien fadal fi żmien snin wara li tlestiet il-kura, jibqa' l-possibbiltà li Pegasys jista' jaffettwa it-tul finali ta' meta jsiru adulti.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji: uġiġh qawwi fis-sider; sogħla persistenti; qalb tħabbat b'mod irregolari; diffikultà biex tiehu n-nifs; konfużjoni; depressjoni; uġiġh ta' żaqq qawwi; demm fl-ippurgar (jew ippurgar iswed, qisu qatran); fsada qawwija mill-immieher; deni jew roġħda ta' bard; problemi fil-vista tiegħek. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jkunu serji u jista' jkollok bżonn attenzjoni medika urġenti.

Effetti sekondarji komuni ħafna bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10) huma:

Disturbi metaboliċi: Telf t'aptit

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Thossok depress (thossok b'moral baxx, thossok imdejjaq bik innifsek jew thossok bla tama), ansjetà, ma tkunx tista' torqod, uġiġħ ta' ras, diffikultà biex tikkonċentra u sturdament

Disturbi fit-teħid tan-nifs: Sogħla, qtugħ ta' nifs

Disturbi fis-sistema diġestiva: Dijarea, tqalligħ, uġiġħ addominali

Disturbi fil-ġilda: Telf ta' xagħar, u reazzjonijiet fil-ġilda (inkluż ħakk, dermatite u ġilda xotta)

Disturbi fil-muskoli u l-ġhadam: Uġiġħ fil-ġogi u fil-muskoli

Disturbi ġenerali: Deni, dgħufija, gheja, roġħda, sirdat, uġiġħ, irritazzjoni fis-sit tal-injezzjoni, u irritabilità (tiddejjaq malajr)

Effetti sekondarji komuni bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10) huma:

Infezzjonijiet: Infezzjonijiet ikkawżati mill-moffa, minn virusis u mill-batterja. Infezzjoni fl-apparat respiratorju ta' fuq, bronkite, infezzjoni tal-fungu fil-ħalq u herpes (infezzjoni virali rikorrenti, li sseħħ b'mod komuni, li taffettwa x-xufftejn, ħalq)

Disturbi fid-demm: Għadd ta' plejtlits baxx (li jaffettwa l-abilità li jagħqad), anemija (għadd ta' ċelluli ħomor baxx) u glandoli tal-limfa mkabbra

Disturbi fis-sistema tal-ormoni: Glandola tat-tirojde attiva ż-żejjed jew mhux attiva biżżejjed

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Tibdil fil-burata/emozzjonali, aggressjoni, nervi, tnaqqis fix-xewqa sesswali, memorja ħażina, ħass ħażin, tnaqqis tas-saħħa fil-muskoli, emigranja, tnemnim, tingiż, sensazzjoni ta' ħruq, roġħda, tibdil fis-sens tat-togħma, inkubi, nġhas

Disturbi fl-għajnejn: Vista mċajpra, uġiġħ fl-għajnejn, infjammazzjoni fl-għajnejn u għajnejn xotti.

Disturbi fil-widnejn: Uġiġħ fil-widnejn

Disturbi fil-qalb u l-kanali tad-demm: Rata ta' taħbit tal-qalb mgħaġġla, taħbit tal-qalb kif jinħass fil-polz, neġħa fl-estremitàjiet, fwawar

Disturbi fit-teħid tan-nifs: Qtugħ ta' nifs ma' attività, fsada mill-immieher, infjammazzjoni fl-immieher u fil-grizmejn, infezzjonijiet fl-immieher u fis-sinus (spażmi mimlijin bl-arja li jinstabu fl-għadam tar-ras u tal-wiċċ), immieher iqattar, uġiġħ fil-grizmejn

Disturbi fis-sistema diġestiva: Rimettar, indiġestjoni, diffikultà biex tibra', ulċerazzjoni fil-ħalq, fsada mill-ħanek, infjammazzjoni tal-ilsien u l-ħalq, gass (ammont żejjed ta' arja jew gassijiet), ħalq xott u telf ta' piż

Disturbi fil-ġilda: Raxx, żieda fl-għaraq, psorjasi, ħorriqija, ekzema, sensitività għad-dawl tax-xemx, tgħereq ħafna matul il-lejl

Disturbi fil-muskoli u l-ġhadam: Uġiġħ fid-dahar, infjammazzjoni fil-ġogi, indeboliment fil-muskoli, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fl-għonq, uġiġħ fil-muskoli, bugħawwieġ fil-muskoli

Disturbi fis-sistema riproduttiva: Impotenza (nuqqas fil-ħila biex iżzomm erezzjoni)

Disturbi ġenerali: Uġiġħ fis-sider, marda tixbaħ lill-influwenza, telqa (ma thossokx tajjeb), letarġija, fwawar, għatx

Effetti sekondarji mhux komuni bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100) huma:

Infezzjonijiet: Infezzjoni fil-pulmun, infezzjonijiet fil-ġilda

Neoplażmi beninni u malinni: Tumor fil-fwied

Disturbi fis-sistema immuni: Sarkojdożi (partijiet ta' tessut infjammata li jseħħu f'kull parti tal-ġisem), infjammazzjoni tat-tirojde

Disturbi fis-sistema tal-ormoni: Dijabete (zokkor għoli fid-demm)

Disturbi fil-metaboliżmu: Deidratazzjoni

Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Hsibijiet ta' suwiċidju, alluċinazzjonijiet, newropatija periferali (disturbi fin-nervituri li jaffettwaw l-estremitàjiet)

Disturbi fl-għajnejn: Fsada fir-retina (il-parti ta' wara tal-għajnejn)

Disturbi fil-widnejn: Telf tas-smiġħ

Disturbi fil-qalb u fil-kanali tad-demmm: Pressjoni għolja
Disturbi fit-tehid tan-nifs: Tharħir
Disturbi fis-sistema diġestiva: Fsada gastro-intestinali
Disturbi fil-fwied: Funzjoni hażina tal-fwied

Effetti sekondarji rari bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1 000) huma:

Infezzjonijiet: Infezzjoni tal-qalb, infezzjoni tal-parti ta' barra tal-widna
Disturbi tad-demmm: Tnaqqis qawwi taċ-ċelluli l-homor tad-demmm, taċ-ċelluli l-bojod tad-demmm u tal-plejtlits
Disturbi fis-sistema immuni: Reazzjoni allergika severa, lupus eritematosus sistemika (marda fejn il-ġisem jattakka iċ-ċelluli tiegħu stess), artrite rewmatojda (marda awtoimmuni)
Disturbi fis-sistema tal-ormoni: Ketoaċidożi dijabetika, komplikazzjoni ta' dijabete mhux ikkontrollata
Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Suwiċidju, disturbi psikotiċi (problemi severi tal-personalità u deterjorament fil-funzjoni soċjali normali), koma (tintilef minn sensik fil-fond u fit-tul), aċċessjonijiet, paralisi fil-wiċċ (indebboliment fil-muskoli tal-wiċċ)
Disturbi fl-ġhajnejn: Infjammazzjoni u nefha tan-nerv ottiku, infjammazzjoni tar-retina, ulċerazzjoni tal-korneja
Disturbi fil-qalb u fil-kanali tad-demmm: Attakk ta' qalb, insuffiċjenza tal-qalb, uġiġħ fil-qalb, ritmu tal-qalb mgħaġġel, disturbi fir-ritmu jew infjammazzjoni tar-rita li tiksi l-qalb u tal-muskolu tal-qalb, fsada fil-moħħ u infjammazzjoni fil-kanali
Disturbi fit-tehid tan-nifs: Pnewmonja interstizjali (infjammazzjoni tal-pulmun inkluż riżultat fatali), demm magħqud fil-pulmun
Disturbi fis-sistema diġestiva: Ulċera fl-istonku, infjammazzjoni tal-frixa
Disturbi fil-fwied: Insuffiċjenza tal-fwied, infjammazzjoni tal-kanal tal-bili, fwied xahmi
Disturbi fil-muskoli u l-ġhadam: Infjammazzjoni tal-muskoli
Disturbi fil-kliewi: Insuffiċjenza tal-kliewi
Korriment jew avvelenament: Doża eċċessiva tas-sustanza

Effetti sekondarji rari haġna bit-tahlita ta' Pegasys u ribavirin (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 000) huma:

Disturbi fid-demmm: Anemija aplastika (insuffiċjenza tal-mudullun biex jipproduċi ċelluli homor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm u plejtlits)
Disturbi fis-sistema immuni: Purpura (żieda fit-tbengil, fsada, tnaqqis fil-plejtlits, anemija u debbulizza estrema) trombocitopenika idjopatika (jew trombotika)
Disturbi fl-ġhajnejn: Telf tal-vista
Disturbi fil-ġilda: Nekrolisi tossika tal-epidermide/Sindrome Stevens Johnson/eritema multiforme (firxa ta' raxxijiet bi gradi varji ta' severità inkluż mewt li tista' tkun assoċjata ma' nfafet fil-ħalq, imnieħer, ġhajnejn u membrani tal-mukuża oħrajn u tqaxxir tal-parti affettwata tal-ġilda), anġjoedima (nefha fil-ġilda u fil-mukuża)

Effetti sekondarji bi frekwenza mhux magħrufa:

Disturbi tad-demmm: Aplasija pura taċ-ċelluli l-homor (forma severa ta' anemija fejn il-produzzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm tonqos jew tieqaf); din tista' twassal għal sintomi bħal li tħossok għajjen haġna u bla ebda enerġija
Disturbi fis-sistema immuni: Il-marda Vogt Koyanagi Harada – marda rari kkaratterizzata minn telf tal-vista, smiġħ u pigmentazzjoni fil-ġilda; rifjut ta' trapjant tal-fwied u tal-kliewi
Disturbi psikjatriċi u fis-sistema nervuża: Manija (episodji ta' burdata tajba b'mod esagerat) u disturbi bipolari (episodji ta' burdata tajba b'mod esagerat li jalternaw ma' dwejjjaq u disperazzjoni); ħsibijiet dwar li thedded il-ħajja ta' haddieħor, puplesija
Disturbi fl-ġhajnejn: Forma rari ta' distakk tar-retina bi fluwidu preżenti fir-retina
Disturbi fil-qalb u fil-kanali tad-demmm: Iskemija periferali (provvista mhux biżżejjed ta' demm lejn l-estremittajiet)

Disturbi fis-sistema diġestiva: Kolite iskemika (provvista mhux biżżejjed ta' demm lejn l-imsaren), bidliet fil-kulur tal-ilsien

Disturbi fil-muskoli u fl-għadam: Ħsara serja fil-muskoli u uġiġħ

Pressjoni għolja fl-arterja tal-pulmun - marda fejn il-kanali tad-demm fil-pulmun jidjiegħu b'mod gravi u jwasslu għall-pressjoni għolja fil-kanali tad-demm li jgħorru demm mill-qalb għall-pulmun. Dan jista' jseħħ b'mod partikolari f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-infezzjoni bl-HIV jew problemi severi fil-fwied (ċirrozi). L-effett sekondarju jista' jżviluppa f'diversi hinijiet waqt il-kura, tipikament diversi xhur wara l-bidu ta' kura b'Pegasys.

Meta Pegasys jintuża waħdu f'pazjenti b'epatite B jew Ċ, xi wħud minn dawn l-effetti għandhom anqas probabbiltà li jseħħu.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

5. Kif taħzen Pegasys

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

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

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm is-siringa mimlija għal-lest fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li s-siringa jew il-pakkett tal-labra ikollhom xi ħsara, jekk is-soluzzjoni hija mdardra jew jekk għandha xi frak, jew jekk il-medicina tkun xi kulur ieħor ħlief bla kulur għal isfar ċar.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Pegasys

- Is-sustanza attiva hija peginterferon alfa-2a. Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 mL ta' soluzzjoni fiha 90, 135 jew 180 mikrogramma peginterferon alfa-2a.
- Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride, polysorbate 80, benzyl alcohol, sodium acetate, acetic acid u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Pegasys u l-kontenut tal-pakkett

Pegasys huwa ppreżentat bħala soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest (0.5 mL) b'labra għall-injezzjoni separata.

Pegasys 90 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Is-siringa fiha marki ta' gradwazzjoni li jikkorrispondu għal 90 mikrogramma (mcg), 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg u 10 mcg. Huwa disponibbli f'pakketti li fihom siringa waħda mimlija għal-lest.

Pegasys 135 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Is-siringa fiha marki ta' gradwazzjoni li jikkorrispondu għal 135 mikrogramma (mcg), 90 mcg u 45 mcg.

Huwa disponibbli f'pakketti li fihom 1, 4 jew pakkett multiplu ta' 12-il siringa mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 6). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Pegasys 180 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni f'siringa mimlija għal-lest

Is-siringa fiha marki ta' gradwazzjoni li jikkorrispondu għal 180 mikrogramma (mcg), 135 mcg u 90 mcg.

Huwa disponibbli f'pakketti li fihom 1, 4 jew pakkett multiplu ta' 12-il siringa mimlija għal-lest (2 pakketti ta' 6). Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

Manifattur

Loba biotech GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
L-Awstrija

pharmaand GmbH
Taborstrasse 1
1020 Wien
L-Awstrija

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahħar f'

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

Kif tinjetta Pegasys

L-istruzzjonijiet li ġejjin jispjegaw kif tuża s-siringa mimlija għal-lest b'Pegasys biex tinjetta lilek innifsek jew lit-tifel/tifla tiegħek. Jekk jogħġbok aqra l-istruzzjonijiet b'attenzjoni u segwihom pass pass. It-tabib/a tiegħek jew l-assistent tat-tabib/a tiegħek ser jurik kif tagħti l-injezzjoni.

Preparamenti ta' qabel

Aħsel idejk sew qabel ma tmiss xi wieħed mill-oġġetti.

Igħbor l-affarijiet li għandek bżonn qabel ma tibda:

Inkluż fil-pakkett:

- siringa mimlija għal-lest b'Pegasys
- labra għall-injezzjoni

Mhux inklużi fil-pakkett:

- imselha
- faxxa żgħira jew garża sterili
- faxxa li tehel
- kontenitur għar-rimi tal-affarijiet użati

Kif tipprepara s-siringa u l-labra għall-injezzjoni

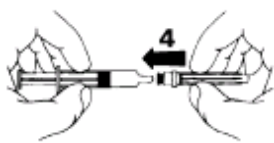
- Nehhi l-għatu protettiv li jgħatti n-naħa ta' wara tal-labra (1-2).



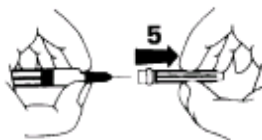
- Nehhi l-għatu tal-lastku minn mas-siringa (3). Tmisx il-ponta tas-siringa.



- Wahhal sew il-labra mal-ponta tas-siringa (4).



- Nehhi l-għatu protettiv tal-labra mill-labra tas-siringa (5).



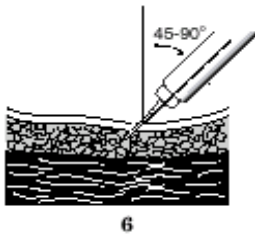
- Biex tneħhi l-bzieżaq tal-arja minn gos-siringa, żomm is-siringa bil-labra tipponta 'l fuq. Tektek is-siringa bil-mod sabiex il-bzieżaq jitilgħu fil-parti ta' fuq. Imbotta bil-mod il-plaġer sad-doża t-tajba, fejn it-tarf tal-plaġer imiss mas-siringa. Erga' poġġi l-għatu protettiv tal-labra u poġġi is-siringa f'pożizzjoni orizzontali sakemm tkun lesta għall-użu.

- Halli s-soluzzjoni tilhaq temperatura tal-kamra qabel l-injezzjoni jew saħħan is-siringa fil-pali ta' idejk.
- Spezzjona viżwalment is-soluzzjoni qabel l-għoti: tużahix jekk ikollha kulur mhux tas-soltu jew jekk ikun fiha xi frak.

Issa inti lest/a biex tinjetta d-doża.

Injezzjoni tas-soluzzjoni

- Għażel post għall-injezzjoni fl-addome jew fil-koxxa (minbarra fiż-żokra jew fil-qadd). Ibdel il-post tal-injezzjoni kull darba.
- Naddaf u ddiżinfetta b'imselha l-gilda fejn tkun ser tinjetta.
- Stenna l-post jinxef.
- Nehhi l-għatu protettiv tal-labra.
- B'id waħda, oqros ftit mill-gilda biex tiffirma tinja . Bl-id l-oħra zomm is-siringa bħal ma żżomm lapes.
- Dahhal il-labra kollha fil-gilda maqrusa b'angolu ta' 45° sa 90° (6).



- Injetta s-soluzzjoni billi timbotta l-planger bil-mod s'isfel nett mill-gradazzjoni x-xierqa.
- Igħbed il-labra 'l barra mill-gilda.
- Jekk hemm bżonn għafas għal ftit sekondi l-post fejn tajt l-injezzjoni b'biċċa faxxa żgħira jew b'garża sterili.

Timmassagħax il-post fejn tajt l-injezzjoni. Jekk joħroġ xi demm, għatti b'biċċa faxxa li tehel.

Rimi ta' materjali tal-injezzjoni

Is-siringa, labra u l-materjali kollha tal-injezzjoni huma maħsuba għall-użu ta' darba biss u għandhom jintremew wara l-injezzjoni. Armi s-siringa u l-labra b'mod sigur f'kontenitur magħluq. Staqsi lit-tabib, l-isptar jew lill-ispizjar tiegħek għal kontenitur xieraq.