

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 3 milioni UI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di soluzione iniettabile o per infusione contiene 3 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 0,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidi con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

IntronA può essere somministrato con siringhe per iniezione monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfezati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,5 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

<p>Disturbi psichiatrici[§] Molto comune:</p> <p>Comune: Raro: Molto raro:</p> <p>Non nota:</p>	<p>Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale[§], mania, disturbi bipolari</p>
<p>Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune:</p> <p>Comune:</p> <p>Non comune: Molto raro:</p> <p>Non nota:</p>	<p>Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma[§]</p>
<p>Patologie dell'occhio Molto comune:</p> <p>Comune:</p> <p>Raro:</p> <p>Non nota:</p>	<p>Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche[§], retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche[§], nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive[§] Distacco sieroso della retina</p>
<p>Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:</p>	<p>Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito</p>
<p>Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:</p>	<p>Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia</p>
<p>Patologie vascolari Comune: Molto raro:</p>	<p>Iperensione Ischemia periferica, ipotensione[§]</p>
<p>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune:</p> <p>Molto raro: Non nota:</p>	<p>Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare[#]</p>
<p>Patologie gastrointestinali Molto comune:</p> <p>Comune:</p> <p>Molto raro:</p>	<p>Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale</p>

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piresia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piresia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto $\geq 80\%$ del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto $< 80\%$ del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1¹			Studio 2²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20×10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100×10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. IntronA può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di soluzione (corrispondente a 3 MUI) sono contenuti in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 1 flaconcino, 1 siringa per iniezione da 1 mL, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
- Confezione con 6 flaconcini, 6 siringhe per iniezione da 1 mL, 6 aghi per iniezione e 6 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile o per infusione può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Preparazione di IntronA per infusione endovenosa – L'infusione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Ogni flaconcino di diverso dosaggio può essere utilizzato per la preparazione della dose richiesta; tuttavia la concentrazione finale di interferone nella soluzione di sodio cloruro non deve essere inferiore a 0,3 milioni UI/mL. La dose appropriata di IntronA è prelevata dal(i) flaconcino(i) aggiunta a 50 mL di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) in una sacca di PVC o in un flacone di vetro per uso endovenoso e somministrata in 20 minuti.

Nessun altro medicinale può essere infuso insieme ad IntronA.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile o per infusione per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/011
EU/1/99/127/012
EU/1/99/127/013
EU/1/99/127/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 5 milioni UI/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di soluzione iniettabile o per infusione contiene 5 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 0,5 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidei con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo $< 47 \text{ kg}$ o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

IntronA può essere somministrato con siringhe per iniezione monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidica (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfectati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,5 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale [§] , mania, disturbi bipolari
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma [§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: Non nota:	Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche [§] , retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche [§] , nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive [§] Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione [§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari [§] , polmonite interstiziale [§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piresia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piresia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44° percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo I.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20×10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100×10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. IntronA può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 mL di soluzione (corrispondente a 5 MUI) sono contenuti in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 1 flaconcino, 1 siringa per iniezione da 1 mL, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
- Confezione con 6 flaconcini, 6 siringhe per iniezione da 1 mL, 6 aghi per iniezione e 6 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile o per infusione può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Preparazione di IntronA per infusione endovenosa – L'infusione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Ogni flaconcino di diverso dosaggio può essere utilizzato per la preparazione della dose richiesta; tuttavia la concentrazione finale di interferone nella soluzione di sodio cloruro non deve essere inferiore a 0,3 milioni UI/mL. La dose appropriata di IntronA è prelevata dal(i) flaconcino(i) aggiunta a 50 mL di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) in una sacca di PVC o in un flacone di vetro per uso endovenoso e somministrata in 20 minuti.

Nessun altro medicinale può essere infuso insieme ad IntronA.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile o per infusione per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/015
EU/1/99/127/016
EU/1/99/127/017
EU/1/99/127/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 10 milioni UI /mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di soluzione iniettabile o per infusione contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1 mL di soluzione.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.
Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi).

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidei con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo $< 47 \text{ kg}$ o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

IntronA può essere somministrato con siringhe per iniezione monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfezati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale [§] , mania, disturbi bipolari
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma [§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: Non nota:	Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche [§] , retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche [§] , nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive [§] Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione [§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari [§] , polmonite interstiziale [§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piressia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Inflammatione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1¹			Studio 2²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20×10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100×10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. IntronA può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 mL di soluzione (corrispondente a 10 MUI) è contenuto in un flaconcino monodose (vetro di tipo I) con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 flaconcino
- Confezione con 1 flaconcino, 1 siringa per iniezione da 2 mL, 1 ago per iniezione e 1 tampone detergente
- Confezione con 6 flaconcini, 6 siringhe per iniezione da 2 mL, 6 aghi per iniezione e 6 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 2 mL, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile o per infusione può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Preparazione di IntronA per infusione endovenosa – L'infusione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Ogni flaconcino di diverso dosaggio può essere utilizzato per la preparazione della dose richiesta; tuttavia la concentrazione finale di interferone nella soluzione di sodio cloruro non deve essere inferiore a 0,3 milioni UI/mL. La dose appropriata di IntronA è prelevata dal(i) flaconcino(i) aggiunta a 50 mL di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) in una sacca di PVC o in un flacone di vetro per uso endovenoso e somministrata in 20 minuti.

Nessun altro medicinale può essere infuso insieme ad IntronA.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile o per infusione per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/019
EU/1/99/127/020
EU/1/99/127/021
EU/1/99/127/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 18 milioni UI/3 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di soluzione iniettabile o per infusione contiene 18 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 3 mL di soluzione.

Un mL di soluzione contiene 6 milioni UI di interferone alfa-2b

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidi con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

IntronA può essere somministrato con siringhe per iniezione monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfectati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 3 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale [§] , mania, disturbi bipolari
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma [§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: Non nota:	Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche [§] , retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche [§] , nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive [§] Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione [§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari [§] , polmonite interstiziale [§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piresia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piresia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Ipertiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Infiammazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20×10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100×10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2°C - 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C - 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. IntronA può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 mL di soluzione (corrispondente a 18 MUI) sono contenuti in un flaconcino multidose (vetro di tipo I) con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 flaconcino

- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione da 1 mL, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e un dispositivo di protezione dell'ago e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini
- Confezione con 2 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e un dispositivo di protezione dell'ago e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini
- Confezione con 12 flaconcini, 72 siringhe per iniezione da 1 mL, 72 aghi per iniezione e 144 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini, 72 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e un dispositivo di protezione dell'ago e 144 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile o per infusione può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Preparazione di IntronA per infusione endovenosa – L'infusione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Ogni flaconcino di diverso dosaggio può essere utilizzato per la preparazione della dose richiesta; tuttavia la concentrazione finale di interferone nella soluzione di sodio cloruro non deve essere inferiore a 0,3 milioni UI/mL. La dose appropriata di IntronA è prelevata dal(i) flaconcino(i) aggiunta a 50 mL di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) in una sacca di PVC o in un flacone di vetro per uso endovenoso e somministrata in 20 minuti.

Nessun altro medicinale può essere infuso insieme ad IntronA.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile o per infusione per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/023
EU/1/99/127/024
EU/1/99/127/025
EU/1/99/127/026

EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042
EU/1/99/127/045
EU/1/99/127/046
EU/1/99/127/047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 25 milioni UI/2,5 mL soluzione iniettabile o per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di soluzione iniettabile o per infusione contiene 25 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 2,5 mL di soluzione.

Un mL di soluzione contiene 10 milioni UI di interferone alfa-2b

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidei con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- Genotipo 1: La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipi 2/3: La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamida, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

IntronA può essere somministrato con siringhe per iniezione monouso sia di vetro sia di plastica.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidica (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfectati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 2,5 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombocitica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale [§] , mania, disturbi bipolari
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma [§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: Non nota:	Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche [§] , retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche [§] , nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive [§] Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione [§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari [§] , polmonite interstiziale [§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piressia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Infiemmazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo I.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto ≥ 80 % del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto < 80 % del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1¹			Studio 2²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevanza utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20×10^6 UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100×10^6 UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

Dopo la prima apertura del contenitore: La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 28 giorni a 2°C - 8°C.

Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 28 giorni a 2°C - 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

Entro il periodo di validità, durante il trasporto, la soluzione può essere mantenuta fino a 25°C per un periodo fino a sette giorni prima dell'uso. IntronA può essere rimesso in frigorifero in qualsiasi momento durante questo periodo di sette giorni. Se il prodotto non viene utilizzato nel corso dei sette giorni, non può essere rimesso in frigorifero per un nuovo periodo di conservazione e deve essere eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

2,5 mL di soluzione (corrispondente a 25 MUI) sono contenuti in un flaconcino multidose (vetro di tipo I) con un tappo (gomma alobutilica) in una ghiera asportabile (alluminio) con una capsula di chiusura (polipropilene).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 flaconcino

- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione da 1 mL, 6 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e un dispositivo di protezione dell'ago e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 1 flaconcino, 6 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini
- Confezione con 2 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e un dispositivo di protezione dell'ago e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 2 flaconcini, 12 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini
- Confezione con 12 flaconcini, 72 siringhe per iniezione da 1 mL, 72 aghi per iniezione e 144 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini, 72 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e un dispositivo di protezione dell'ago e 144 tamponi detergenti
- Confezione con 12 flaconcini, 72 siringhe per iniezione da 1 mL con ago inserito e 144 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile o per infusione può essere iniettato direttamente dopo il prelievo della dose appropriata con una siringa per iniezione sterile dal flaconcino.

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Preparazione di IntronA per infusione endovenosa – L'infusione deve essere preparata immediatamente prima dell'uso. Ogni flaconcino di diverso dosaggio può essere utilizzato per la preparazione della dose richiesta; tuttavia la concentrazione finale di interferone nella soluzione di sodio cloruro non deve essere inferiore a 0,3 milioni UI/mL. La dose appropriata di IntronA è prelevata dal(i) flaconcino(i) aggiunta a 50 mL di soluzione per iniezione di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) in una sacca di PVC o in un flacone di vetro per uso endovenoso e somministrata in 20 minuti.

Nessun altro medicinale può essere infuso insieme ad IntronA.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile o per infusione per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000

Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 18 milioni UI soluzione iniettabile in penna multidose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una penna contiene 18 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1,2 mL di soluzione.

Un mL contiene 15 milioni UI di interferone alfa-2b

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidei con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Le confezioni multidose devono essere destinate all'uso di un solo paziente.

La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 18 milioni UI in dosi che variano tra 1,5 e 6 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 1,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- **Genotipo 1:** La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- **Genotipi 2/3:** La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si

raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbidità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfectati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1,2 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale [§] , mania, disturbi bipolari
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma [§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: Non nota:	Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche [§] , retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche [§] , nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive [§] Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione [§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari [§] , polmonite interstiziale [§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piressia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Infiemmazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10⁸ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto $\geq 80\%$ del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto $< 80\%$ del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1¹			Studio 2²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10⁶ UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10⁶ UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 27 giorni a 2°C - 8°C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 27 giorni a 2°C - 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,2 mL di soluzione (corrispondente a 18 MUI) sono contenuti in una penna costituita da una cartuccia (vetro di tipo I) sigillata ad una estremità con una capsula (alluminio) con una copertura (gomma bromobutilica) e all'altra estremità chiusa da un pistone (gomma bromobutilica).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile in penna multidose è iniettato per via sottocutanea dopo inserimento dell'ago per iniezione e l'impostazione della dose prescritta.

La penna deve essere estratta dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'utilizzo per consentire alla soluzione iniettabile di raggiungere la temperatura ambiente (non più di 25°C).

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Per ogni penna è previsto un uso massimo di quattro settimane quindi deve essere gettata. Per ogni uso deve essere utilizzato un nuovo ago per iniezione. Dopo ogni uso l'ago per iniezione deve essere gettato in modo sicuro e la penna deve essere posta immediatamente in frigorifero. È consentita un'esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire un accidentale ritardo nel riporre la penna in frigorifero.

È fornito un sufficiente numero di aghi e di tamponcini affinché IntronA penna possa essere somministrato alle più piccole dosi misurabili. Informare il paziente che tutti gli aghi e tutti i tamponcini eventualmente avanzati dopo la somministrazione dell'ultima dose della penna, devono essere gettati in modo appropriato e sicuro.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/031
EU/1/99/127/032
EU/1/99/127/033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 30 milioni UI soluzione iniettabile in penna multidose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una penna contiene 30 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1,2 mL di soluzione.

Un mL contiene 25 milioni UI di interferone alfa-2b

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidi con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Le confezioni multidose devono essere destinate all'uso di un solo paziente.

La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 30 milioni UI in dosi che variano tra 2,5 e 10 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 2,5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- **Genotipo 1:** La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- **Genotipi 2/3:** La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si

raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina aminotransferasi/aspartato aminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disordini della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfezati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1,2 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantinnici teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

<p>Disturbi psichiatrici[§] Molto comune:</p> <p>Comune: Raro: Molto raro:</p> <p>Non nota:</p>	<p>Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale[§], mania, disturbi bipolari</p>
<p>Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune:</p> <p>Comune:</p> <p>Non comune: Molto raro:</p> <p>Non nota:</p>	<p>Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma[§]</p>
<p>Patologie dell'occhio Molto comune:</p> <p>Comune:</p> <p>Raro:</p> <p>Non nota:</p>	<p>Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche[§], retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche[§], nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive[§] Distacco sieroso della retina</p>
<p>Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:</p>	<p>Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito</p>
<p>Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:</p>	<p>Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia</p>
<p>Patologie vascolari Comune: Molto raro:</p>	<p>Iperensione Ischemia periferica, ipotensione[§]</p>
<p>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune:</p> <p>Molto raro: Non nota:</p>	<p>Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari[§], polmonite interstiziale[§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare[#]</p>
<p>Patologie gastrointestinali Molto comune:</p> <p>Comune:</p> <p>Molto raro:</p>	<p>Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale</p>

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piresia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piresia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Infiemmazione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a 2,6 x 10⁸ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto $\geq 80\%$ del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto $< 80\%$ del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevanza utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10⁶ UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10⁶ UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 27 giorni a 2°C - 8°C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 27 giorni a 2°C - 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,2 mL di soluzione (corrispondente a 30 MUI) sono contenuti in una penna costituita da una cartuccia (vetro di tipo I) sigillata ad una estremità con una capsula (alluminio) con una copertura (gomma bromobutilica) e all'altra estremità chiusa da un pistone (gomma bromobutilica).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile in penna multidose è iniettato per via sottocutanea dopo inserimento dell'ago per iniezione e l'impostazione della dose prescritta.

La penna deve essere estratta dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'utilizzo per consentire alla soluzione iniettabile di raggiungere la temperatura ambiente (non più di 25°C).

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Per ogni penna è previsto un uso massimo di quattro settimane quindi deve essere gettata. Per ogni uso deve essere utilizzato un nuovo ago per iniezione. Dopo ogni uso l'ago per iniezione deve essere gettato in modo sicuro e la penna deve essere posta immediatamente in frigorifero. È consentita un'esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire un accidentale ritardo nel riporre la penna in frigorifero.

È fornito un sufficiente numero di aghi e di tamponcini affinché IntronA penna possa essere somministrato alle più piccole dosi misurabili. Informare il paziente che tutti gli aghi e tutti i tamponcini eventualmente avanzati dopo la somministrazione dell'ultima dose della penna, devono essere gettati in modo appropriato e sicuro.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/034
EU/1/99/127/035
EU/1/99/127/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

IntronA 60 milioni UI soluzione iniettabile in penna multidose

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una penna contiene 60 milioni UI di interferone alfa-2b ricombinante prodotto da *E.coli* con tecnologia DNA ricombinante, in 1,2 mL di soluzione.

Un mL contiene 50 milioni UI di interferone alfa-2b

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica B associata ad evidenza di replicazione virale (presenza di DNA del virus dell'epatite B (HBV-DNA) e dell'antigene dell'epatite B (HBeAg), alanina amminotransferasi (ALT) elevata, infiammazione epatica attiva istologicamente comprovata e/o fibrosi.

Epatite cronica C

Prima di iniziare il trattamento con IntronA, occorre tenere in considerazione i risultati degli studi clinici che hanno confrontato IntronA con interferone pegilato (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti

IntronA è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da epatite cronica C con elevate transaminasi senza scompenso epatico e positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA) (vedere paragrafo 4.4).

L'uso ottimale di IntronA in questa indicazione è in associazione a ribavirina.

Bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

IntronA è indicato, in regime di associazione con ribavirina, per il trattamento di bambini dai 3 anni in su e adolescenti, affetti da epatite cronica C, non trattati in precedenza, senza scompenso epatico, e con presenza di HCV-RNA.

Al momento di decidere di non rinviare il trattamento prima dell'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto un'inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Leucemia a cellule capellute

Trattamento dei pazienti affetti da leucemia a cellule capellute.

Leucemia mieloide cronica

Monoterapia

Trattamento di pazienti adulti affetti da leucemia mieloide cronica positiva per il cromosoma Philadelphia o per la traslocazione bcr/abl.

L'esperienza clinica indica che nella maggior parte dei pazienti trattati è ottenibile una maggiore/minore risposta ematologica e citogenetica. Una risposta citogenetica maggiore è definita da cellule leucemiche Ph + < 34 % nel midollo osseo, mentre una risposta minore è definita da cellule Ph + ≥ 34 %, ma < 90 % nel midollo.

Terapia di associazione

L'associazione di interferone alfa-2b e citarabina (Ara-C) somministrata durante i primi 12 mesi di trattamento ha dimostrato di migliorare in modo significativo la percentuale di risposte citogenetiche maggiori e di prolungare in modo significativo la sopravvivenza globale a tre anni rispetto ad interferone alfa-2b in monoterapia.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento in pazienti che abbiano raggiunto una remissione obiettiva della malattia (riduzione maggiore del 50 % delle proteine di origine mielomatosa) in seguito ad una chemioterapia iniziale di induzione.

L'attuale esperienza clinica indica che la terapia di mantenimento con interferone alfa-2b prolunga la fase di plateau; tuttavia gli effetti sulla sopravvivenza globale non sono stati dimostrati in modo conclusivo.

Linfoma follicolare

Trattamento del linfoma follicolare ad elevata massa neoplastica in aggiunta ad una appropriata polichemioterapia di induzione, quale ad esempio regimi tipo-CHOP. Un tumore ad elevata massa neoplastica viene definito da almeno una delle caratteristiche di seguito elencate: massa tumorale voluminosa (> 7 cm), coinvolgimento di almeno 3 o più siti nodali (ciascuno > 3 cm), sintomi sistemici (perdita di peso > 10 %, piressia > 38°C per più di 8 giorni, o sudori notturni), splenomegalia oltre l'ombelico, ostruzione degli organi maggiori o sindrome da compressione, coinvolgimento orbitale o epidurale, effusione sierosa o leucemia.

Tumore carcinoide

Trattamento di tumori carcinoidi con metastasi linfonodali o epatiche e con "sindrome da carcinoide".

Melanoma maligno

Come terapia adiuvante in pazienti liberi da malattia in seguito ad intervento chirurgico, ma ad alto rischio di recidiva sistemica, ad esempio pazienti con coinvolgimento linfonodale primario o ricorrente (clinico o patologico).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato da un medico esperto nella gestione della patologia.

Le confezioni multidose devono essere destinate all'uso di un solo paziente.

La penna è costruita per rilasciare il suo contenuto di 60 milioni UI in dosi che variano tra 5 e 20 milioni UI. La penna rilascerà un massimo di 12 dosi da 5 milioni UI in un periodo non superiore a 4 settimane.

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Devono essere selezionate la dose e la concentrazione appropriate.

Se compaiono eventi avversi durante il trattamento con IntronA per qualsiasi indicazione, aggiustare la dose o sospendere temporaneamente la terapia fino a scomparsa di tali effetti. Sia nel caso di intolleranza persistente o ricorrente nonostante l'adeguato aggiustamento posologico sia nel caso di progressione della malattia, sospendere il trattamento con IntronA. Per gli schemi posologici di mantenimento somministrati per via sottocutanea è consentita, a discrezione del medico, la somministrazione attuata direttamente dal paziente.

Epatite cronica B

La dose raccomandata è compresa tra 5 e 10 milioni UI somministrati sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo da 4 a 6 mesi.

La dose somministrata può essere ridotta del 50 % in caso si verifichi tossicità ematologica (globuli bianchi $< 1.500/\text{mm}^3$, granulociti $< 1.000/\text{mm}^3$, piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$). Il trattamento deve essere sospeso in caso di grave leucopenia ($< 1.200/\text{mm}^3$), grave neutropenia ($< 750/\text{mm}^3$) o grave trombocitopenia ($< 70.000/\text{mm}^3$).

Per tutti i pazienti, se non si verifica alcun miglioramento dell'HBV-DNA nel siero dopo tre o quattro mesi di trattamento (alla dose massima tollerata), sospendere la terapia con IntronA.

Epatite cronica C

Adulti

IntronA è somministrato sottocute a pazienti adulti al dosaggio di 3 milioni UI tre volte alla settimana (a giorni alterni), sia in monoterapia che in associazione con ribavirina.

Bambini da 3 anni e più e adolescenti

IntronA 3 MUI/m² viene somministrato sottocute 3 volte alla settimana (a giorni alterni) in combinazione a ribavirina capsule o soluzione orale somministrata per via orale ogni giorno in due dosi separate da assumere con i pasti (mattino e sera).

(Vedere il RCP della ribavirina capsule per la dose di ribavirina capsule e le linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione. Per i pazienti pediatrici con peso corporeo < 47 kg o che non sono in grado di deglutire le capsule vedere RCP di ribavirina soluzione orale).

Pazienti con recidiva (adulti)

IntronA è somministrato in associazione con ribavirina.

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati per 6 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per 6 mesi.

Pazienti mai trattati in precedenza (adulti)

L'efficacia di IntronA viene aumentata quando somministrato in associazione a ribavirina. IntronA deve essere somministrato in monoterapia principalmente in caso di intolleranza o controindicazione alla ribavirina.

- IntronA in associazione con ribavirina

Sulla base dei risultati degli studi clinici, per i quali sono disponibili dati fino a 12 mesi di trattamento, si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in associazione con ribavirina per almeno 6 mesi.

Il trattamento deve essere continuato per un altro periodo di 6 mesi (cioè per un totale di 12 mesi) in pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA a 6 mesi, con genotipo virale 1 (come determinato prima del trattamento) ed una elevata carica virale prima del trattamento.

Altri fattori prognostici negativi (età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi a ponte) devono essere presi in considerazione per estendere la terapia a 12 mesi.

Durante gli studi clinici, i pazienti che non mostravano una risposta virologica dopo 6 mesi di trattamento (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità) erano destinati a non avere una risposta virologica sostenuta (HCV-RNA al di sotto del limite più basso di rilevabilità sei mesi dopo la sospensione del trattamento).

- IntronA in monoterapia

La durata ottimale della monoterapia con IntronA non è ancora stata completamente stabilita, ma si consiglia una terapia compresa tra 12 e 18 mesi.

Si raccomanda di trattare i pazienti con IntronA in monoterapia per almeno 3 - 4 mesi, dopodiché deve essere determinato lo stato dell'HCV-RNA. Il trattamento deve continuare nei pazienti che presentino negativizzazione dell'HCV-RNA.

Pazienti mai trattati in precedenza (bambini e adolescenti)

L'efficacia e la sicurezza di IntronA in combinazione con ribavirina sono state studiate in bambini e adolescenti che non sono mai stati precedentemente trattati per epatite cronica C.

Durata del trattamento per bambini e adolescenti

- **Genotipo 1:** La durata del trattamento raccomandata è di 1 anno. I pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta (valore predittivo negativo 96 %). Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono IntronA/ribavirina in combinazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito $< 2 \log_{10}$ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- **Genotipi 2/3:** La durata del trattamento raccomandata è di 24 settimane.

Leucemia a cellule capellute

La dose raccomandata è di 2 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni) sia nei pazienti splenectomizzati sia in quelli non splenectomizzati. Per la gran parte dei pazienti con Leucemia a Cellule Capellute, la normalizzazione di uno o più parametri ematologici si manifesta entro uno - due mesi di trattamento con IntronA. Il miglioramento di tutte e tre le variabili ematologiche (conta granulocitaria, conta piastrinica e livello di emoglobina) può richiedere sei mesi o più. Il dosaggio deve essere mantenuto, a meno che non si verifichi rapida progressione della malattia o grave intolleranza al medicinale.

Leucemia mieloide cronica

La dose di IntronA raccomandata è compresa tra 4 e 5 milioni UI/m² somministrati giornalmente per via sottocutanea. Alcuni pazienti hanno tratto beneficio dalla somministrazione giornaliera di 5 milioni UI/m² di IntronA somministrati per via sottocutanea in associazione con citarabina (Ara-C) 20 mg/m² somministrata giornalmente per via sottocutanea per 10 giorni al mese (fino a una dose giornaliera massima di 40 mg). Una volta ottenuto il controllo della conta leucocitaria, somministrare la dose massima tollerata di IntronA (da 4 a 5 milioni UI/m² al giorno) per mantenere la remissione ematologica.

Il trattamento con IntronA deve essere sospeso dopo 8-12 settimane di trattamento in caso di mancata remissione ematologica almeno parziale o di una mancata citoriduzione clinicamente significativa.

Mieloma multiplo

Terapia di mantenimento

Nei pazienti in fase di plateau (riduzione delle proteine di origine mielomatosa maggiore del 50 %) dopo chemioterapia di induzione iniziale, interferone alfa-2b può essere somministrato come monoterapia alla dose di 3 milioni UI/m² per via sottocutanea tre volte alla settimana (a giorni alterni).

Linfoma follicolare

In aggiunta alla chemioterapia, interferone alfa-2b può essere somministrato per via sottocutanea alla dose di 5 milioni UI, tre volte alla settimana (a giorni alterni) per un periodo di 18 mesi. Si

raccomandano regimi tipo-CHOP, ma sono disponibili dati clinici solo con CHVP (associazione di ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide e prednisolone).

Tumore carcinoide

La dose usuale è di 5 milioni UI (da 3 a 9 milioni UI) somministrata tre volte alla settimana (a giorni alterni) per via sottocutanea. Pazienti in stadio avanzato possono necessitare di dosi giornaliere di 5 milioni UI. Il trattamento deve essere temporaneamente sospeso durante e dopo intervento chirurgico. In caso di risposta del paziente, la terapia con interferone alfa-2b può essere continuata fino a progressione.

Melanoma maligno

Come terapia di induzione, interferone alfa-2b è somministrato per via endovenosa ad un dosaggio giornaliero di 20 milioni UI/m² per cinque giorni alla settimana per un periodo di quattro settimane; la dose calcolata di interferone alfa-2b viene aggiunta ad una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9 %) e somministrata per infusione in 20 minuti (vedere paragrafo 6.6). Come terapia di mantenimento, la dose raccomandata è di 10 milioni UI/m² somministrata sottocute tre volte alla settimana (a giorni alterni) per 48 settimane.

Se durante il trattamento con interferone alfa-2b insorgono gravi eventi avversi, in particolare se la conta dei granulociti diminuisce a < 500/mm³ o i livelli di alanina amminotransferasi/aspartato amminotransferasi (ALT/AST) aumentano di oltre 5 volte il limite superiore normale, sospendere temporaneamente il trattamento, fino a risoluzione dell'evento. Il trattamento con interferone alfa-2b deve ricominciare al 50 % del dosaggio precedente. Se dopo l'aggiustamento della dose l'intolleranza persiste, o se la conta dei granulociti diminuisce a < 250/mm³ o i livelli di ALT/AST aumentano di oltre 10 volte il limite superiore normale, sospendere la terapia con interferone alfa-2b.

Sebbene il dosaggio ottimale (minimo) per un completo beneficio clinico non sia noto, i pazienti devono essere trattati al dosaggio raccomandato, con una riduzione della dose per tossicità, in accordo a quanto descritto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Anamnesi di grave patologia cardiaca preesistente, es. scompenso cardiaco congestizio non controllato, infarto miocardico recente, gravi aritmie.
- Grave disfunzione renale o epatica; compresa quella causata da metastasi.
- Epilessia e/o funzionalità compromessa del sistema nervoso centrale (SNC) (vedere paragrafo 4.4).
- Epatite cronica in presenza di cirrosi epatica scompensata.
- Epatite cronica in pazienti contemporaneamente o recentemente trattati con agenti immunosoppressivi, salvo nel caso di interruzione di una terapia corticosteroidica a breve termine.
- Epatite autoimmune o anamnesi positiva di malattia autoimmune; pazienti trapiantati immunodepressi.
- Patologia tiroidea preesistente, salvo quando controllata con terapia convenzionale.
- Associazione di IntronA con telbivudina.

Bambini e adolescenti

- Evidenza o anamnesi di grave condizione psichiatrica in particolare depressione grave, idea o tentativo di suicidio.

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentato suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con IntronA, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con IntronA in combinazione con ribavirina, ideazione suicidaria o tentato suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto a pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza). Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di una adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicida o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con IntronA e che i pazienti siano seguiti, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave

Se il trattamento con interferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata una appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica.

- L'uso di interferone alfa-2b in bambini e adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con uso/abuso di sostanze:

Pazienti con infezioni da HCV che presentano un disturbo concomitante da uso di sostanze (alcol, cannabis, ecc.) hanno un aumento del rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o di esacerbare disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con alfa interferone. Qualora il trattamento con alfa interferone venga ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze devono essere attentamente valutati e adeguatamente gestiti prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che comprenda uno specialista nel campo della salute mentale o della dipendenza deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere monitorati strettamente durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce per la ricomparsa o per lo sviluppo di disturbi psichiatrici e uso di sostanze.

Bambini e adolescenti: Crescita e sviluppo (epatite cronica C)

Durante la terapia di associazione con interferone (standard e pegilato)/ribavirina fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita sono state tra gli eventi comuni (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati clinici a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone standard/ribavirina, sono anche indicativi di ritardo sostanziale della crescita (decremento percentile in altezza > 15 rispetto al basale) nel 21 % dei bambini (n=20) benché non fossero in terapia da più di 5 anni. L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento.

Valutazione caso per caso del rischio/beneficio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato rispetto agli eventi avversi osservati nei bambini e negli adolescenti durante gli studi clinici (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

- È importante considerare che la terapia di combinazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta.

- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbilità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Dove possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non sono disponibili dati degli effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale.

Reazioni di ipersensibilità

Reazioni di ipersensibilità acuta all'interferone alfa-2b (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) sono state osservate raramente durante terapia con IntronA. Nell'eventualità di una loro comparsa interrompere il trattamento ed istituire l'appropriata terapia medica. Transitori rash cutanei non rendono necessaria l'interruzione del trattamento.

Effetti indesiderati compreso prolungamento degli indici di coagulazione e alterazione della funzionalità epatica

Esperienze avverse di grado da moderato a grave possono richiedere una modifica dello schema posologico di IntronA o, in qualche caso, l'interruzione del trattamento. IntronA aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi.

Sospendere il trattamento con IntronA in pazienti con epatite cronica che sviluppino un prolungamento degli indici di coagulazione, in quanto ciò può essere indicativo di scompenso epatico. Qualsiasi paziente con alterazioni dei parametri di funzionalità epatica comparse in corso di trattamento con IntronA deve essere attentamente monitorato e, nel caso di progressione dei segni e sintomi, la terapia deve essere sospesa.

Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Ipotensione

Durante il trattamento con IntronA o fino ai due giorni successivi, può verificarsi ipotensione che può richiedere misure terapeutiche di supporto.

Necessità di adeguata idratazione

I pazienti in trattamento con IntronA devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi. Tale eventualità può rendere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Piressia

Anche se la comparsa di piressia può essere correlata con la sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante terapia con interferone, in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Pazienti in condizioni mediche debilitanti

IntronA deve essere utilizzato con cautela in pazienti in condizioni mediche debilitanti, come quelli con una anamnesi positiva di malattie polmonari (ad es. malattia ostruttiva polmonare cronica) o diabete mellito facile alle chetoacidosi. Si deve prestare particolare cautela anche nei pazienti con disturbi della coagulazione (ad es. tromboflebite, embolia polmonare) o grave mielodepressione.

Condizioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA. L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.5). Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere

monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. Mentre questo è stato riportato con maggiore frequenza nei pazienti con epatite cronica C trattati con interferone alfa, è stato anche segnalato in pazienti con patologie di natura oncologica trattati con interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Eventi avversi a livello oculare

Eventi avversi a livello oculare (vedere paragrafo 4.8) comprendenti emorragie retiniche, macule visive, distacco sieroso della retina e ostruzioni arteriose o venose retiniche sono state osservate in rari casi dopo trattamento con interferoni alfa. Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali modifiche dell'acuità visiva o del campo visivo, o che riporti altri sintomi a livello oftalmico nel corso del trattamento con IntronA, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con IntronA particolarmente nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, dovrebbe essere considerata l'interruzione del trattamento con IntronA.

Ottundimento, coma e encefalopatia

Effetti di maggiore significatività, quali ottundimento e coma, compresi casi di encefalopatia, sono stati osservati in alcuni pazienti, solitamente anziani, trattati a dosi più alte. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate convulsioni con alti dosaggi di IntronA.

Pazienti con preesistenti alterazioni cardiache

I pazienti adulti con anamnesi positiva di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto nei quali sia necessario un trattamento con IntronA devono essere attentamente controllati. Si raccomanda che nei pazienti con preesistenti alterazioni cardiache e/o con tumori di stadio avanzato siano eseguiti controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari) di solito rispondono alla terapia convenzionale, ma possono richiedere l'interruzione del trattamento con IntronA. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Ipertrigliceridemia

Sono stati osservati casi di ipertrigliceridemia e di aggravamento di ipertrigliceridemia, talvolta di grave entità. Pertanto è raccomandato il monitoraggio dei livelli di lipidi.

Pazienti con psoriasi e sarcoidosi

A causa di segnalazioni (riferite ad interferone alfa) di esacerbazioni di malattia psoriasica e sarcoidosi pre-esistenti, è raccomandato l'uso di IntronA in pazienti affetti da psoriasi o sarcoidosi solo se il potenziale beneficio ne giustifica il potenziale rischio.

Rigetto del trapianto di rene e fegato

Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata con un aumentato tasso di rigetto di rene trapiantato. È stato anche riportato rigetto di fegato trapiantato.

Sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e di malattie autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di malattie autoimmuni sono maggiormente a rischio. I pazienti con segni e sintomi compatibili con malattie autoimmuni devono essere attentamente monitorati e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Epatite Cronica C, Monoterapia (alterazioni tiroidee) e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite cronica C trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento

antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidea (vedere paragrafo 4.8).

Chemioterapia concomitante

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamida, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata), che può essere pericolosa o fatale per la vita del paziente proprio a causa dell'uso concomitante dei medicinali. Gli effetti indesiderati più comunemente riportati e potenzialmente pericolosi per la vita o fatali comprendono mucosite, diarrea, neutropenia, riduzione della funzionalità renale, disordini elettrolitici. A causa del rischio di una aumentata tossicità, è richiesto un accurato aggiustamento della dose di IntronA e dei concomitanti agenti chemioterapici (vedere paragrafo 4.5). Quando IntronA è usato con idrossiurea, la frequenza e la gravità della vasculite cutanea possono essere aumentate.

Epatite cronica C

Terapia di associazione con ribavirina

Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C.

Tutti i pazienti con epatite cronica C inclusi negli studi clinici, venivano sottoposti a biopsia epatica prima dell'inclusione ma, in alcuni casi (ad esempio pazienti con genotipo 2 e 3), il trattamento è attuabile senza conferma istologica. Le correnti linee guida per il trattamento devono essere consultate al fine di stabilire se una biopsia epatica è necessaria prima di iniziare la terapia.

Monoterapia

In rari casi, pazienti adulti trattati con IntronA per epatite cronica C hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroidico. Nel corso di studi clinici con IntronA, il 2,8 % dei pazienti ha sviluppato anomalie tiroidee. Le alterazioni sono state controllate con la terapia convenzionale per le disfunzioni tiroidee. Non si conosce il meccanismo attraverso il quale IntronA può modificare il funzionamento tiroideo. Prima di iniziare una terapia con IntronA per il trattamento dell'epatite cronica C controllare i livelli sierici dell'ormone tireotropo (TSH). Qualsiasi alterazione tiroidea evidenziata dal controllo deve essere trattata con la terapia convenzionale. Il trattamento con IntronA può essere istituito se la terapia mantiene il livello di TSH entro i limiti dei valori normali. Se nel corso della terapia con IntronA il paziente manifesta sintomi compatibili con la possibile disfunzione tiroidea, si devono verificare i livelli di TSH. In presenza di disfunzione tiroidea, il trattamento con IntronA può essere continuato se la terapia mantiene i livelli di TSH entro i limiti dei valori normali. L'interruzione della terapia con IntronA non ha indotto la remissione di disfunzioni tiroidee insorte nel corso del trattamento (vedere anche Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti).

Monitoraggio supplementare della funzionalità tiroidea specifico per bambini e adolescenti

Approssimativamente il 12 % dei bambini trattati con interferone alfa-2b in terapia di combinazione con ribavirina ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 4 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con IntronA, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. La terapia con IntronA può essere iniziata se i livelli di TSH possono essere mantenuti nella norma con la terapia farmacologica. Disfunzioni della tiroide sono state osservate durante il trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. Se si rilevano anomalie della funzionalità tiroidea, lo stato tiroideo del paziente deve essere valutato e trattato in modo clinicamente appropriato. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Coinfezione HCV/HIV

I pazienti coinfezati con HIV e che ricevono una terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART) presentano un aumentato rischio di sviluppo di acidosi lattica. Occorre usare cautela quando si aggiungono IntronA e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina). I pazienti trattati con

la terapia di combinazione IntronA e ribavirina e zidovudina potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia.

I pazienti coinfectati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di combinazione con IntronA e ribavirina, sono stati riportati disturbi dentali e periodontali che possono causare perdita dei denti. Inoltre, la secchezza della bocca potrebbe avere un effetto dannoso su denti e mucose orali durante il trattamento a lungo termine con l'associazione di IntronA e ribavirina. I pazienti devono lavarsi a fondo i denti due volte al giorno e sottoporsi a regolari controlli odontoiatrici. Inoltre alcuni pazienti possono avere episodi di vomito. Se questa reazione si verificasse, essi devono essere consigliati di risciacquare a fondo la bocca subito dopo.

Esami di laboratorio

Gli esami ematologici ed ematochimici standard (esame emocromocitometrico completo con formula differenziale, conta piastrinica, dosaggio di elettroliti, enzimi epatici, proteinemia, bilirubinemia, creatininemia) devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di una terapia sistemica con IntronA e poi a intervalli periodici.

Per pazienti in trattamento per epatite B o C, si raccomanda di eseguire gli esami ai seguenti intervalli di tempo: settimana 1, 2, 4, 8, 12, 16 ed in seguito a mesi alterni, durante tutto il trattamento. Se nel corso della terapia con IntronA i livelli di ALT aumentano di almeno 2 volte rispetto ai valori basali, la terapia con IntronA può essere proseguita qualora non si osservino segni e sintomi di insufficienza epatica. Durante l'aumento di ALT, le seguenti prove di funzionalità epatica devono essere ripetute a intervalli di due settimane: ALT, tempo di protrombina, fosfatasi alcalina, albumina, bilirubina.

Nei pazienti trattati per melanoma maligno, la funzionalità epatica, la conta e la differenziazione dei globuli bianchi devono essere controllate settimanalmente durante la fase di induzione della terapia e mensilmente durante la fase di mantenimento della terapia.

Effetti sulla fertilità

L'interferone può avere effetti sulla fertilità (vedere paragrafi 4.6 e 5.3).

Informazioni importanti su alcuni componenti di IntronA

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1,2 mL cioè, è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati effettuati soltanto negli adulti.

La contemporanea somministrazione di IntronA e narcotici, ipnotici o sedativi deve essere attuata con cautela.

Le interazioni tra IntronA ed altri medicinali non sono state pienamente valutate. Deve essere usata cautela nella somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti potenzialmente mielosoppressivi.

Gli interferoni possono influenzare il processo metabolico ossidativo. Di questa possibilità si deve tener conto durante la concomitante terapia con medicinali metabolizzati per tale via, quali i derivati xantini teofillina e aminofillina. Nel corso di contemporanea terapia xantinica i livelli sierici di teofillina devono essere monitorati e, se necessario, la dose deve essere modificata.

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa, compresi quelli trattati con IntronA.

L'eziologia non è stata definita. Questi sintomi sono stati riportati con maggior frequenza quando in concomitanza ad interferone alfa viene somministrato shosaikoto, un rimedio erboristico cinese (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di IntronA in associazione con altri agenti chemioterapici (es. Ara-C, ciclofosfamide, doxorubicina, teniposide) può aumentare il rischio di tossicità (gravità e durata) (vedere paragrafo 4.4).

(Vedere anche il RCP di ribavirina se IntronA deve essere somministrato in associazione con ribavirina in pazienti con epatite cronica C).

Uno studio clinico sulla associazione di telbivudina, 600 mg al giorno, con interferone alfa-2a pegilato, 180 microgrammi somministrati per via sottocutanea una volta a settimana, indica che questa associazione è correlata ad un aumento del rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 4.5 del RCP di telbivudina). Tuttavia, la sicurezza e l'efficacia di telbivudina in associazione con interferoni per il trattamento dell'epatite cronica B non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di IntronA con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Le donne in età fertile devono fare uso di un contraccettivo efficace durante il trattamento. Nelle donne trattate con interferone leucocitario umano sono state osservate riduzioni dei livelli sierici di estradiolo e progesterone.

IntronA deve essere utilizzato con cautela negli uomini in età fertile.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi disfunzioni alla nascita se somministrata durante la gravidanza. Le donne o le partner di pazienti maschi che assumono IntronA in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne in età fertile devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. IntronA deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La terapia con ribavirina è controindicata nelle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se i componenti del medicinale vengano escreti con il latte materno. A causa delle potenziali reazioni avverse nei bambini allattati al seno, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

I pazienti devono essere avvisati che possono avvertire spossatezza, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con IntronA pertanto si raccomanda di evitare la guida e l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Qualora IntronA debba essere somministrato in associazione a ribavirina in pazienti con epatite cronica C, vedere il RCP di ribavirina per gli effetti indesiderati ad essa correlati.

Negli studi clinici condotti in un ampio spettro di indicazioni e con un esteso intervallo di dosi (da 6 MUI/m²/settimana nella leucemia a cellule capellute fino a 100 MUI/m²/settimana nel melanoma), gli effetti indesiderati riportati con maggiore frequenza sono stati piressia, spossatezza, cefalea e mialgia. Piressia e spossatezza sono state spesso reversibili entro 72 ore dalla interruzione o sospensione del trattamento.

Adulti

Negli studi clinici condotti nella popolazione affetta da epatite C, i pazienti sono stati trattati con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina per un anno. Tutti i pazienti in questi studi hanno ricevuto 3 MUI di IntronA tre volte alla settimana. Nella **Tabella 1** è riportata la frequenza degli effetti indesiderati (correlati al trattamento) riportati dai pazienti degli studi clinici condotti in pazienti mai trattati in precedenza e sottoposti ad un anno di terapia. La gravità è stata generalmente di grado da lieve a moderato. Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 1** sono emerse dall'esperienza derivante dagli studi clinici e dalla commercializzazione. All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota. All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1 Reazioni avverse riportate in studi clinici o dopo la commercializzazione con IntronA in monoterapia o in terapia di combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune: Non comune: Raro:	Faringite*, infezioni virali* Bronchite, sinusite, herpes simplex (resistenza), rinite Infezione batterica Polmonite [§] , sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Leucopenia Trombocitopenia, linfadenopatia, linfopenia Anemia aplastica Aplasia delle cellule della serie rossa, porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica
Disturbi del sistema immunitario[§] Molto raro: Non nota:	Sarcoidosi o sua esacerbazione Lupus eritematoso sistemico, vasculite, artrite reumatoide (nuova o aggravata), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada, reazioni acute di ipersensibilità compresi orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi [§]
Patologie endocrine Comune: Molto raro:	Ipotiroidismo [§] , ipertiroidismo [§] Diabete, diabete aggravato
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune: Molto raro:	Anoressia Ipocalcemia, disidratazione, iperuricemia, sete Iperglicemia, ipertrigliceridemia [§] , aumento dell'appetito

Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Depressione, insonnia, ansia, labilità emotiva*, agitazione, nervosismo Confusione, disturbi del sonno, diminuzione della libido Ideazione suicidaria Suicidio, tentativi di suicidio, comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), psicosi, comprese allucinazioni Ideazione omicida, variazione dello stato mentale [§] , mania, disturbi bipolari
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune: Non comune: Molto raro: Non nota:	Capogiri, cefalea, diminuzione della concentrazione, secchezza della bocca Tremore, parestesia, ipoestesia, emicrania, vampate di calore, sonnolenza, alterazione del gusto Neuropatia periferica Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, attacco epilettico, stato di coscienza compromesso, encefalopatia Mononeuropatie, coma [§]
Patologie dell'occhio Molto comune: Comune: Raro: Non nota:	Visione confusa Congiuntivite, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali, dolore agli occhi Emorragie retiniche [§] , retinopatie (compreso edema maculare), ostruzioni arteriose o venose retiniche [§] , nevrite ottica, papilledema, perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, macule visive [§] Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Molto raro:	Vertigini, tinnito Perdita dell'udito, disturbi dell'udito
Patologie cardiache Comune: Raro: Molto raro: Non nota:	Palpitazioni, tachicardia Cardiomiopatia Infarto miocardico, ischemia cardiaca Insufficienza cardiaca congestizia, versamento pericardico, aritmia
Patologie vascolari Comune: Molto raro:	Ipertensione Ischemia periferica, ipotensione [§]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Molto comune: Comune: Molto raro: Non nota:	Dispnea*, tosse* Epistassi, disturbi respiratori, congestione nasale, rinorrea, tosse non produttiva Infiltrati polmonari [§] , polmonite interstiziale [§] Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune: Molto raro:	Nausea/vomito, dolore addominale, diarrea, stomatite, dispepsia Stomatite ulcerativa, dolore al quadrante superiore destro, glossite, gengivite, costipazione, feci non formate Pancreatite, colite ischemica, colite ulcerativa, sanguinamento gengivale

Non nota:	Disturbi periodontali NOS, disturbi dentali NOS [§]
Patologie epatobiliari Comune: Molto raro:	Epatomegalia Epatotossicità (anche con esito fatale)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune: Molto raro:	Alopecia, prurito*, secchezza cutanea*, rash*, aumento della sudorazione Psoriasi (nuova o aggravata) [§] , rash maculopapulare, rash eritematoso, eczema, eritema, disturbi della pelle Sindrome di Stevens Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune: Comune: Molto raro:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico Artrite Rabdomiolisi, miosite, crampi alle gambe, dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie Comune: Molto raro:	Minzione frequente Compromissione renale, insufficienza renale, sindrome nefrosica
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	Amenorrea, dolore al seno, dismenorrea, menorragia, disordini mestruali, disturbi vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Molto raro:	Infiammazione al sito di iniezione, reazione al sito di iniezione*, affaticamento, rigidità, piresia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , astenia, irritabilità, dolore al petto, malessere Dolore al sito di iniezione Necrosi al sito di iniezione, edema facciale
Esami diagnostici Molto comune:	Perdita di peso

*Questi eventi sono stati comuni solo con IntronA in monosomministrazione

[§]Vedere paragrafo 4.4

[#]Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito ipertensione arteriosa polmonare.

Questi effetti indesiderati sono stati osservati anche con IntronA in monoterapia.

Gli effetti indesiderati osservati nell'epatite C sono rappresentativi di quelli riportati quando IntronA è somministrato in altre indicazioni, con alcuni previsti aumenti dose-dipendenti nell'incidenza. Per esempio, in uno studio condotto in pazienti affetti da melanoma in trattamento adiuvante con IntronA ad alte dosi, l'incidenza di spossatezza, piresia, mialgia, neutropenia/anemia, anoressia, nausea e vomito, diarrea, brividi, sintomi simil-influenzali, depressione, alopecia, alterazione del gusto e senso di instabilità sono stati maggiori di quelli osservati negli studi condotti in pazienti affetti da epatite C. Anche la gravità è aumentata con la terapia ad alte dosi (Grado OMS 3 e 4, nel 66 % e nel 14 % dei pazienti, rispettivamente), in confronto con la gravità lieve-moderata di solito associata alle dosi più basse. Gli effetti indesiderati sono stati di solito controllati con l'aggiustamento della dose.

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata

riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

Casi di ipertensione arteriosa polmonare (IAP) sono stati segnalati con i medicinali contenenti interferone alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per IAP (quali ipertensione portale, infezione da HIV, cirrosi). Gli eventi sono stati segnalati in diversi punti di rilevazione temporale, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con interferone alfa.

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immunomediati comprendenti disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie inclusa mononeuropatia (vedere anche paragrafo 4.4).

Alterazioni clinicamente significative dei parametri di laboratorio, per lo più osservate con dosi giornaliere superiori a 10 milioni UI, includono riduzione della conta di granulociti e leucociti, riduzione del livello di emoglobina e della conta di piastrine; aumento dei livelli di fosfatasi alcalina, LDH, creatinina sierica, azotemia. È stata riportata pancitopenia di grado moderato e di solito reversibile. Anomali aumenti dei livelli sierici di ALT/AST (SGPT/SGOT) sono stati osservati in alcuni soggetti non epatitici e in alcuni pazienti con epatite cronica B in coincidenza con la scomparsa di DNA polimerasi virale.

Bambini e adolescenti

Epatite cronica C - Terapia di combinazione con ribavirina

In studi clinici condotti su 118 bambini e adolescenti (di età compresa fra 3 e 16 anni), il 6 % ha interrotto la terapia a causa di effetti indesiderati. In generale, il profilo degli effetti indesiderati nella limitata popolazione di bambini e adolescenti studiata è stato simile a quello osservato negli adulti anche se esiste una specifica preoccupazione di natura pediatrica riguardo l'inibizione della crescita, in quanto un decremento in percentile di altezza (decremento medio percentile di 9 percentili) e percentile di peso (decremento percentile medio di 13 percentili) è stato osservato durante il trattamento. Nei 5 anni di follow-up del periodo post-trattamento, i bambini hanno avuto una altezza media al 44°percentile, che è al di sotto della mediana di una popolazione normale e inferiore rispetto all'altezza media basale (48° percentile). Venti (21 %) dei 97 bambini hanno avuto una diminuzione di crescita lineare > 15, dei quali 10 su 20 bambini hanno avuto una diminuzione del percentile di crescita lineare > 30 dall'inizio del trattamento alla fine del follow-up a lungo termine (fino a 5 anni). L'altezza finale in età adulta era disponibile per 14 di quei bambini e dimostrava che 12 continuavano a mostrare deficit di altezza >15 percentile, da 10 a 12 anni dopo la fine del trattamento. Durante la terapia di combinazione fino a 48 settimane con IntronA e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo a riduzione dell'altezza finale in età adulta. In particolare un decremento percentile medio di crescita lineare dal basale alla fine del follow-up a lungo termine è stato più importante nei bambini in età prepuberale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, idea o tentativi di suicidio sono stati segnalati più frequentemente rispetto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di osservazione dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, nei bambini e negli adolescenti sono stati segnalati altri eventi avversi psichiatrici (ad esempio depressione, labilità emotiva e sonnolenza) (vedere paragrafo 4.4). Inoltre, alterazioni al sito di iniezione, piressia, anoressia, vomito e labilità emotiva sono stati segnalati più frequentemente in bambini e adolescenti rispetto ai pazienti adulti. Modifiche della dose sono state richieste nel 30 % dei pazienti, più comunemente per anemia e neutropenia.

Le reazioni avverse elencate nella **Tabella 2** sono emerse dall'esperienza dei due studi clinici multicentrici in bambini e adolescenti.

All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono elencate suddivise in base alla frequenza utilizzando le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, gli effetti indesiderati sono indicati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 2 Reazioni avverse molto comuni e comuni riportate negli studi clinici in pazienti bambini e adolescenti trattati con IntronA in combinazione con ribavirina	
Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni Molto comune: Comune:	Infezione virale, faringite Infezioni fungine, infezione batterica, infezione polmonare, otite media, ascesso dentale, herpes simplex, infezione del tratto urinario, vaginite, gastroenterite
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi) Comune:	Neoplasia (non specificata)
Patologie del sistema emolinfopoietico Molto comune: Comune:	Anemia, neutropenia Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine Molto comune: Comune:	Ipotiroidismo [§] Iperitiroidismo [§] , virilismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione Molto comune: Comune:	Anoressia Ipertrigliceridemia [§] , iperuricemia, aumento dell'appetito
Disturbi psichiatrici[§] Molto comune: Comune:	Depressione, labilità emotiva, insonnia Ideazione suicidaria, reazioni aggressive, confusione, disturbi del comportamento, agitazione, sonnambulismo, ansia, nervosismo, disturbi del sonno, sogni anormali, apatia
Patologie del sistema nervoso[§] Molto comune: Comune:	Cefalea, capogiri Ipercinesia, tremori, disfonia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, diminuzione della concentrazione, sonnolenza
Patologie dell'occhio Comune:	Congiuntivite, dolore agli occhi, visione anormale, disturbi alle ghiandole lacrimali
Patologie vascolari Comune:	Vampate di calore, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche Comune:	Dispnea, tachipnea, epistassi, tosse, congestione nasale, irritazione nasale, rinorrea, starnuti
Patologie gastrointestinali Molto comune: Comune:	Diarrea, vomito, nausea, dolore addominale Ulcerazione alla bocca, stomatite ulcerativa, stomatite, dolore al quadrante superiore destro, dispepsia, glossite, reflusso gastroesofageo, disturbi al retto, disturbi gastrointestinali, stipsi, feci non formate, odontalgia, disturbi dentali
Patologie epatobiliari Comune:	Anormalità della funzionalità epatica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Molto comune: Comune:	Alopecia, rash Reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, eczema, acne,

	disturbi della pelle, disturbi alle unghie, scolorimento della cute, prurito, secchezza cutanea, eritema, ematomi, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Molto comune:	Artralgia, mialgia, dolore muscoloscheletrico
Patologie renali e urinarie Comune	Enuresi, disturbi della minzione, incontinenza urinaria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella Comune:	<u>Donne</u> : amenorrea, menorragia, disturbi mestruali, disturbi vaginali <u>Uomini</u> : dolore ai testicoli
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune:	Inflammatione e reazione al sito di iniezione, affaticamento, rigidità, piressia [§] , sintomi di tipo influenzale [§] , malessere, irritabilità Dolore toracico, astenia, edema, dolore al sito di iniezione
Esami diagnostici Molto comune:	Decremento del tasso di crescita (altezza e/o calo ponderale in rapporto all'età) [§]
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura Comune:	Lacerazione della cute

[§]Vedere paragrafo 4.4

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio che abbiano portato a manifestazioni cliniche acute. Tuttavia, come per ogni altro preparato farmacologicamente attivo, è indicato il trattamento sintomatico con frequente monitoraggio dei segni vitali e attenta osservazione del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: interferone alfa-2b, codice ATC: L03A B05

IntronA è una preparazione, sterile, stabile di interferone alfa-2b altamente purificato prodotto con la tecnologia del DNA ricombinante. L'interferone alfa-2b ricombinante è una proteina idrosolubile con peso molecolare di circa 19.300 dalton. È prodotto da un clone di *E.coli* contenente un plasmide in cui è stato introdotto mediante ingegneria genetica, il gene dell'interferone alfa-2b da leucociti umani.

L'attività di IntronA è espressa in UI, 1 mg di proteina interferone alfa-2b ricombinante corrisponde a $2,6 \times 10^8$ UI. Le Unità Internazionali vengono determinate in base al confronto dell'attività

dell'interferone alfa-2b ricombinante con quella di una preparazione di riferimento internazionale di interferone estratto da leucociti umani, definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità.

Gli interferoni sono una famiglia di piccole molecole proteiche di peso molecolare compreso tra circa 15.000 e 21.000 dalton. Sono prodotti e secreti dalle cellule, in risposta a infezioni virali o a vari induttori sintetici e biologici. Sono state individuate tre classi principali di interferoni: alfa, beta e gamma. Tali classi non sono omogenee e possono contenere numerose differenti specie molecolari di interferone. Sono stati identificati non meno di 14 interferoni alfa umani geneticamente distinti. IntronA è stato classificato come interferone alfa-2b ricombinante.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. I recettori per l'interferone umano isolati da cellule linfoblastoidi umane (Daudi) sembrano essere proteine altamente asimmetriche. La loro selettività per gli interferoni umani, ma non per quelli murini, è indicativa di specie-specificità. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

I risultati di numerosi studi indicano che, una volta legato alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, tra cui l'inibizione della replicazione virale in cellule infettate con virus, la soppressione della proliferazione cellulare e azioni immunomodulanti quali incremento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e aumento della citotossicità specifica dei linfociti nei confronti delle cellule bersaglio. Ognuna di tali attività, da sola o insieme alle altre, potrebbe contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

L'interferone alfa-2b ricombinante ha dimostrato effetti antiproliferativi in studi nei quali si sono impiegati sistemi di colture cellulari sia umane sia animali e allotrapianti di tumori umani nell'animale. È stata dimostrata significativa attività immunomodulante *in vitro*.

Inoltre, l'interferone alfa-2b ricombinante inibisce la replicazione virale *in vitro* e *in vivo*. Sebbene il meccanismo di azione antivirale esercitata dall'interferone alfa-2b ricombinante sia sconosciuto, sembra attuarsi mediante alterazione del metabolismo della cellula ospite. Attraverso tale azione, la replicazione virale viene inibita o, se si verifica, dà origine a virioni progenie incapaci di lasciare la cellula.

Epatite cronica B

L'attuale esperienza clinica in pazienti sottoposti a terapia con interferone alfa-2b per periodi da 4 a 6 mesi, indica che la terapia può indurre l'eliminazione dell'HBV-DNA sierico. È stato osservato un miglioramento dell'istologia epatica. Nei pazienti adulti con perdita di HBeAg e di HBV-DNA, è stata osservata una significativa riduzione della morbilità e della mortalità.

È stato somministrato Interferone alfa-2b (6 MUI/m² tre volte alla settimana per 6 mesi) a bambini con epatite cronica B attiva. A causa di difetti metodologici, non è stato possibile dimostrarne l'efficacia. Inoltre nei bambini trattati con interferone alfa-2b si è verificata riduzione della crescita e in alcuni casi depressione.

Epatite cronica C in pazienti adulti

In pazienti adulti che ricevono interferone in combinazione a ribavirina il tasso di risposta sostenuta ottenuto è il 47 %. Una superiore efficacia è stata dimostrata con l'associazione di interferone pegilato e ribavirina (tasso di risposta sostenuta del 61 % ottenuto in uno studio in pazienti mai trattati in precedenza che hanno ricevuto una dose di ribavirina > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina è stato valutato in 4 studi clinici randomizzati di Fase III condotti in 2.552 pazienti con epatite cronica C mai trattati in precedenza con interferone. Gli

studi hanno confrontato l'efficacia di IntronA utilizzato in monoterapia o in associazione a ribavirina. L'efficacia è stata definita come risposta virologica sostenuta a 6 mesi dopo la fine del trattamento. I pazienti eleggibili per gli studi erano affetti da epatite cronica C confermata mediante positività del test HCV-RNA PCR (reazione polimerasica a catena) (> 100 copie/mL), una biopsia epatica con diagnosi istologica di epatite cronica escludente ogni altra causa di epatite cronica e ALT sieriche anormali.

IntronA è stato somministrato alla dose di 3 MUI tre volte alla settimana in monoterapia o in associazione a ribavirina. La maggior parte dei pazienti in questi studi clinici è stata trattata per un anno. Tutti i pazienti sono stati monitorati per ulteriori 6 mesi dopo la fine del trattamento allo scopo di valutare la risposta virologica sostenuta. Le percentuali di risposta virologica sostenuta nei gruppi di trattamento che hanno ricevuto per un anno IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina (dati derivanti dai due studi) sono riportate nella **Tabella 3**.

La somministrazione concomitante di IntronA e ribavirina ha aumentato l'efficacia di IntronA di almeno due volte nell'epatite cronica C in pazienti mai trattati in precedenza. Il genotipo HCV e la carica virale basale sono fattori predittivi della percentuale di risposta. L'aumento della percentuale di risposta ottenuta con l'associazione IntronA + ribavirina, se confrontata con IntronA in monoterapia, si è mantenuto in tutti i sottogruppi. Il beneficio relativo della terapia di associazione IntronA + ribavirina è particolarmente significativo nel sottogruppo di pazienti più difficile da trattare (genotipo 1 e alta carica virale) (**Tabella 3**).

Le percentuali di risposta in questi studi clinici erano aumentate con la compliance. Indipendentemente dal genotipo, i pazienti che hanno ricevuto $\geq 80\%$ del loro trattamento con IntronA in associazione a ribavirina, avevano una più alta risposta sostenuta a 6 mesi dopo 1 anno di trattamento rispetto a quelli che avevano assunto $< 80\%$ del loro trattamento (56 % vs. 32 % nello studio C/198-580).

Tabella 3 Percentuale di risposta virologica sostenuta con IntronA + ribavirina (un anno di trattamento) secondo genotipo e carica virale			
Genotipo HCV	I N=503 C95-132/195-143	I/R N=505 C95-132/195-143	I/R N=505 C/198-580
Tutti i Genotipi	16 %	41 %	47 %
Genotipo 1	9 %	29 %	33 %
Genotipo 1 ≤ 2 milioni di copie/mL	25 %	33 %	45 %
Genotipo 1 > 2 milioni di copie/mL	3 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MUI tre volte alla settimana)

I/R IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die)

Pazienti co-infettati HCV/HIV

Sono stati condotti due studi in pazienti co-infettati con HIV e HCV. In generale, in entrambi gli studi, i pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina, hanno risposto meno dei pazienti trattati con interferone alfa-2b pegilato e ribavirina. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 4**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era uno studio randomizzato,

multicentrico che ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o IntronA (3 MIU tre volte alla settimana) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, si è svolto in un solo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite cronica C co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o IntronA (3 MUI tre volte alla settimana) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi ad eccezione dei pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/mL (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 4 Risposta virologica sostenuta sulla base del genotipo dopo trattamento con IntronA in combinazione a ribavirina in confronto a interferone alfa-2b pegilato in combinazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV						
	Studio 1¹			Studio 2²		
	interferone alfa-2b pegilato (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	IntronA (3 MIU TIW) + ribavirina (800 mg)	valore di p ^a	Interferone alfa-2b pegilato (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	IntronA (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	valore di p ^b
Tutti i pazienti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MUI = milioni di unità internazionali; TIW = tre volte alla settimana.

a: valore di p in base al test del Chi quadro di Cochran-Mantel Haenszel.

b: valore di p in base al test del Chi quadro.

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di interferone alfa-2b pegilato e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di interferone pegilato alfa-2b.

d: il dosaggio di ribavirina è stato 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60 e 75 kg, e 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Pazienti con recidive

In due studi clinici un totale di 345 pazienti con recidiva in seguito a trattamento con interferone alfa è stato trattato con IntronA in monoterapia o in associazione a ribavirina. In questi pazienti, l'aggiunta di ribavirina ad IntronA ha aumentato di 10 volte l'efficacia di IntronA usato in monoterapia nell'epatite cronica C (48,6 % vs. 4,7 %). Questa aumentata efficacia include perdita di HCV sierico (< 100 copie/mL con PCR), miglioramento dell'infiammazione epatica, normalizzazione delle ALT ed è rimasta sostenuta quando misurata 6 mesi dopo la fine del trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine

1.071 pazienti trattati in precedenza con interferone alfa-2b non pegilato o interferone alfa-2b non pegilato/ribavirina, sono stati arruolati in un ampio studio per valutare la durata della risposta virologica sostenuta e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 462 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 12 soggetti sui 492 con una risposta sostenuta hanno avuto una recidiva durante questo studio.

La valutazione Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua in 5 anni per tutti i pazienti è 97 % con un intervallo di confidenza del 95 % [95 %, 99 %].

La risposta virologica sostenuta dopo trattamento dell'epatite cronica C con interferone alfa-2b non pegilato (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla

risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite cronica C. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Epatite cronica C in popolazioni di bambini e adolescenti

Sono stati condotti tre studi clinici in bambini e adolescenti, due con interferone standard e ribavirina e uno con interferone pegilato e ribavirina. I pazienti che hanno ricevuto IntronA più ribavirina sembravano avere una risposta inferiore rispetto ai pazienti che hanno ricevuto interferone alfa-2b pegilato e ribavirina.

Bambini e adolescenti da 3 a 16 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA (valutati da un laboratorio centrale che utilizzava un test sperimentale RT-PCR) sono stati arruolati in due studi multicentrici e hanno ricevuto IntronA 3 MUI/m² tre volte alla settimana più ribavirina 15 mg/kg al giorno per 1 anno, seguito da un periodo di osservazione di 6 mesi dopo il trattamento. È stato arruolato un totale di 118 pazienti: 57 % maschi, 80 % caucasici e 78 % genotipo 1, 64 % ≤ 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. In due studi multicentrici, il grado di risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti è risultato simile a quello negli adulti. A causa della mancanza di dati in questi due studi multicentrici in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di ribavirina e interferone alfa-2b (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8).

I risultati degli studi sono riassunti nella **Tabella 5**.

Tabella 5	Risposta virologica sostenuta in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza
	IntronA 3 MUI/m² 3 volte alla settimana + ribavirina 15 mg/kg/die
Risposta generale ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotipo 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotipo 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Numero (%) di pazienti

^aDefinita come HCV-RNA inferiore al limite di rilevabilità utilizzando un test sperimentale RT-PCR alla fine del trattamento e durante il periodo di osservazione.

Dati di efficacia a lungo termine

In uno studio a lungo termine osservazionale di follow-up a 5 anni sono stati arruolati 97 pazienti pediatrici con epatite cronica C provenienti da due studi multicentrici con interferone standard. Il 70 % (68/97) di tutti i pazienti arruolati ha completato questo studio dei quali il 75 % (42/56) ha ottenuto una risposta virologica sostenuta. Lo scopo dello studio era quello di valutare annualmente la risposta virologica sostenuta (SVR) e valutare l'impatto della negativizzazione virale prolungata sugli esiti clinici nei pazienti che avevano avuto una risposta virologica sostenuta dopo 24 settimane delle previste 48 settimane di terapia con interferone alfa-2b e ribavirina. Tutti, eccetto uno dei soggetti pediatrici hanno avuto una risposta virologica sostenuta durante il follow-up a lungo termine dopo il completamento del trattamento con interferone alfa-2b e ribavirina. La stima di Kaplan-Meier per la risposta continua sostenuta oltre i 5 anni è del 98 % [CI 95 %: 95 %, 100 %] per i pazienti pediatrici trattati con interferone alfa-2b e ribavirina. Inoltre, il 98 % (51/52) con normali livelli di ALT alla settimana 24 di follow-up ha mantenuto livelli normali di ALT alla loro ultima visita.

L'SVR dopo il trattamento dell'HCV cronico con interferone alfa-2b non pegilato e ribavirina produce una clearance del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica e una "guarigione" clinica dall'HCV cronico. Tuttavia, questo non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Risultati degli studi clinici condotti con interferone pegilato alfa-2b e ribavirina

In uno studio multicentrico bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite cronica C compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati trattati con peginterferone alfa-2b 60 µg/m² e ribavirina 15 mg/kg al giorno 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento dei quali il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di peginterferone alfa-2b con ribavirina (vedere i paragrafi 4.4 degli RCP di peginterferone alfa-2b e ribavirina). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 6**.

Tutti i genotipi	n = 107	
	24 settimane	48 settimane
Tutti i genotipi	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotipo 1	-	38/72 (53 %)
Genotipo 2	14/15 (93 %)	-
Genotipo 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotipo 4	-	4/5 (80 %)

a: La risposta al trattamento è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane dal termine del trattamento, limite inferiore di rilevabilità = 125 UI/mL.

b: n = numero di pazienti che hanno risposto / numero di soggetti per genotipo, e durata di trattamento assegnato

c: I pazienti con genotipo 3 e bassa carica virale (< 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 24 settimane di trattamento mentre quelli con genotipo 3 e alta carica virale (≥ 600.000 UI/mL) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di IntronA è stata studiata in volontari sani dopo dosi singole di 5 milioni UI/m² e 10 milioni UI somministrate per via sottocutanea, 5 milioni UI/m² somministrati per via intramuscolare e per infusione venosa in 30 minuti. Le concentrazioni sieriche medie osservate dopo somministrazione sottocutanea e dopo somministrazione intramuscolare erano confrontabili. La C_{max} è stata raggiunta dopo tre-dodici ore con la dose più bassa e dopo sei-otto ore con quella più alta. L'emivita di eliminazione dell'interferone era rispettivamente di circa due-tre ore e di circa sei-sette ore. I livelli sierici erano scesi a valori non misurabili rispettivamente 16 e 24 ore dopo l'iniezione. La biodisponibilità è risultata maggiore del 100 % sia con la somministrazione sottocutanea sia con quella intramuscolare.

Con somministrazione endovenosa i livelli sierici di interferone hanno raggiunto il picco (da 135 a 273 UI/mL) entro il termine dell'infusione ed hanno poi mostrato un declino leggermente più rapido di quello osservato con somministrazione sottocutanea o intramuscolare del medicinale; quattro ore dopo l'infusione erano scesi a valori non misurabili. L'emivita di eliminazione è stata di circa due ore. Con ognuna delle tre vie di somministrazione i livelli di interferone nelle urine erano inferiori al valore minimo misurabile.

Esami per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono stati effettuati su campioni sierici di pazienti trattati con IntronA in studi clinici seguiti da Schering-Plough. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica

della comparsa di anticorpi neutralizzanti è stata del 2,9 % nei pazienti oncologici trattati per via sistemica e del 6,2 % nei pazienti con epatite cronica. I titoli anticorpali rilevabili erano bassi nella grande maggioranza dei casi e non sempre erano correlati con perdita di efficacia o con altri fenomeni autoimmunitari. Nei pazienti con epatite non si è osservata riduzione della risposta, apparentemente per i bassi livelli anticorpali.

Bambini e adolescenti

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di IntronA iniettabile e ribavirina capsule in bambini e adolescenti fra i 5 e i 16 anni di età con epatite cronica C sono riassunte nella **Tabella 7**. La farmacocinetica di IntronA e ribavirina (a dosi normalizzate) è simile in pazienti adulti e in bambini o adolescenti.

Tabella 7 Parametri medi (% CV) di farmacocinetica a dosi multiple di IntronA e ribavirina capsule somministrati in bambini o adolescenti con epatite cronica C		
PARAMETRO	Ribavirina 15 mg/kg/die in 2 dosi separate (n = 17)	IntronA 3 MUI/m ² 3 volte alla settimana (n = 54)
T _{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/mL)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Clearance apparente L/h/kg	0,27 (27)	Non valutata

*AUC₁₂ (ng.h/mL) per Ribavirina; AUC₀₋₂₄ (UI.h/mL) per IntronA

Trasferimento nel liquido seminale

È stato studiato il trasferimento seminale della ribavirina. La concentrazione della ribavirina nel liquido seminale è approssimativamente due volte più alta rispetto al siero. Tuttavia, l'esposizione sistemica alla ribavirina di una partner dopo un rapporto sessuale con un paziente trattato è stata valutata e rimane estremamente limitata rispetto alla concentrazione plasmatica terapeutica della ribavirina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nonostante la specie specificità generalmente riconosciuta all'interferone, sono stati condotti studi tossicologici negli animali. Iniezioni di interferone alfa-2b ricombinante umano per periodi fino a tre mesi non hanno evidenziato tossicità in topi, ratti e conigli. Somministrazioni giornaliere di dosi pari a 20 x 10⁶ UI/kg/die per 3 mesi a scimmie cynomolgus non hanno provocato una tossicità significativa. La tossicità è stata dimostrata in scimmie trattate con 100 x 10⁶ UI/kg/die per 3 mesi.

Studi sull'impiego di interferone in primati non umani hanno evidenziato anomalie del ciclo mestruale (vedere paragrafo 4.4).

Gli studi sull'animale relativi agli effetti sulla riproduzione indicano che l'interferone alfa-2b ricombinante non ha attività teratogena nel ratto e nel coniglio, e che non induce effetti sfavorevoli sulla gestazione, sullo sviluppo fetale e sulla fertilità nella progenie dei ratti trattati. Nella *Macaca mulatta* (scimmie rhesus) l'interferone alfa-2b ha dimostrato attività abortiva a dosi che superavano di 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea. Sono stati osservati casi di aborto in tutti i gruppi posologici (7,5 milioni, 15 milioni e 30 milioni UI/kg), e la differenza rispetto ai controlli è risultata statisticamente significativa solo nei gruppi trattati con dosi medie e alte (corrispondenti a 90 e 180 volte la dose raccomandata di 2 milioni UI/m² per via intramuscolare o sottocutanea). È noto che elevati dosaggi di altre forme di interferoni alfa e beta producono effetti anovulari ed abortificanti nelle scimmie rhesus.

Gli studi di mutagenesi condotti con interferone alfa-2b non hanno rivelato eventi avversi.

IntronA più ribavirina

Non sono stati condotti studi in animali giovani allo scopo di valutare gli effetti del trattamento con interferone alfa-2b sulla crescita, lo sviluppo, la maturità sessuale e il comportamento. I risultati degli studi preclinici di tossicità giovanile, hanno dimostrato un minore calo di crescita globale dose-correlato in ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Rebetol qualora IntronA venga somministrato in associazione a ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio fosfato anidro
Sodio fosfato monobasico monoidrato
Sodio edetato
Sodio cloruro
M-cresolo
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili q.b.i.

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 27 giorni a 2°C - 8°C. Da un punto di vista microbiologico, una volta aperto, il prodotto può essere conservato per un massimo di 27 giorni a 2°C - 8°C. Altri tempi e condizioni di conservazione durante l'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Non congelare.
Per le condizioni di conservazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1,2 mL di soluzione (corrispondente a 60 MUI) sono contenuti in una penna costituita da una cartuccia (vetro di tipo I) sigillata ad una estremità con una capsula (alluminio) con una copertura (gomma bromobutilica) e all'altra estremità chiusa da un pistone (gomma bromobutilica).

IntronA è fornito come:

- Confezione con 1 penna, 12 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
- Confezione con 2 penne, 24 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
- Confezione con 8 penne, 96 aghi per iniezione e 96 tamponi detergenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per alcune indicazioni non tutte le dosi e le concentrazioni sono appropriate. Assicurarsi di selezionare una dose e una concentrazione appropriate.

IntronA soluzione iniettabile in penna multidose è iniettato per via sottocutanea dopo inserimento dell'ago per iniezione e l'impostazione della dose prescritta.

La penna deve essere estratta dal frigorifero circa 30 minuti prima dell'utilizzo per consentire alla soluzione iniettabile di raggiungere la temperatura ambiente (non più di 25°C).

Con il foglio illustrativo sono fornite istruzioni dettagliate per l'uso sottocutaneo del prodotto (far riferimento al paragrafo "Come autosomministrarsi IntronA").

Per ogni penna è previsto un uso massimo di quattro settimane quindi deve essere gettata. Per ogni uso deve essere utilizzato un nuovo ago per iniezione. Dopo ogni uso l'ago per iniezione deve essere gettato in modo sicuro e la penna deve essere posta immediatamente in frigorifero. È consentita un'esposizione massima di 48 ore (due giorni) fino a 25°C nel corso delle quattro settimane per coprire un accidentale ritardo nel riporre la penna in frigorifero.

È fornito un sufficiente numero di aghi e di tamponcini affinché IntronA penna possa essere somministrato alle più piccole dosi misurabili. Informare il paziente che tutti gli aghi e tutti i tamponcini eventualmente avanzati dopo la somministrazione dell'ultima dose della penna, devono essere gettati in modo appropriato e sicuro.

Come tutti i prodotti medicinali parenterali, prima della somministrazione controllare visivamente IntronA soluzione iniettabile per verificare la presenza di particelle e scolorimento. La soluzione deve essere trasparente ed incolore.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme Limited
Hertford Road, Hoddesdon
Hertfordshire EN11 9BU
Regno Unito

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/127/037
EU/1/99/127/038
EU/1/99/127/039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 9 marzo 2000
Data del rinnovo più recente: 9 marzo 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore del principio attivo biologico

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanda

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7) della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco