

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 50 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni flaconcino fornisce 50 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 80 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni flaconcino fornisce 80 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 100 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni flaconcino fornisce 100 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 120 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni flaconcino fornisce 120 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 150 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni flaconcino fornisce 150 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

Il principio attivo è un coniugato covalente dell'interferone alfa-2b* ricombinante con monometossi polietilen glicole. L'attività di questo prodotto non può essere confrontata con altre proteine della stessa classe terapeutica pegilate o non pegilate (vedere paragrafo 5.1).

*prodotto attraverso tecnologia rDNA da cellule di *E. coli* contenenti un plasmide ibrido geneticamente modificato che include il gene per interferone alfa-2b derivato da leucociti umani.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni flaconcino contiene 40 mg di saccarosio per 0,5 ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.

Solvente limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (triplice terapia)

PegIntron in associazione con ribavirina e boceprevir (triplice terapia) è indicato per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica (ECC) di genotipo 1 in pazienti adulti (di età uguale e superiore a 18 anni) con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto ad una precedente terapia (vedere paragrafo 5.1).

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina e boceprevir quando PegIntron è utilizzato in associazione con questi medicinali.

Adulti (duplice terapia e monoterapia)

PegIntron è indicato per il trattamento di pazienti adulti (di età uguale e superiore a 18 anni) affetti da ECC che siano positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA), inclusi pazienti con cirrosi compensata e/o co-infetti con HIV clinicamente stabile (vedere paragrafo 4.4).

PegIntron in associazione con ribavirina (duplice terapia) è indicato per il trattamento dell'infezione da ECC in pazienti adulti che non sono stati trattati in precedenza inclusi pazienti con co-infezione da HIV clinicamente stabile ed in pazienti adulti in cui un precedente trattamento di associazione con interferone alfa (pegilato o non pegilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa hanno fallito (vedere paragrafo 5.1).

L'interferone in monoterapia, incluso PegIntron, è indicato principalmente in caso di intolleranza o controindicazioni alla ribavirina.

Fare riferimento al RCP di ribavirina quando PegIntron è utilizzato in associazione con ribavirina.

Popolazione pediatrica (duplice terapia)

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

Quando si decide di non rinviare il trattamento fino all'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto una inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento al RCP di ribavirina capsule e soluzione orale quando PegIntron è utilizzato in associazione con ribavirina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da epatite C.

Posologia

PegIntron deve essere somministrato come iniezione sottocutanea una volta alla settimana. La dose da somministrare negli adulti dipende se PegIntron è usato in terapia di associazione (duplice terapia o triplice terapia) o come monoterapia.

Terapia di associazione con PegIntron (duplice terapia o triplice terapia)

Duplice terapia (PegIntron con ribavirina): si applica a tutti gli adulti ed ai pazienti pediatrici di età uguale e superiore a 3 anni.

Tripla terapia (PegIntron con ribavirina e boceprevir): si applica ai pazienti adulti con ECC di genotipo 1.

Adulti – Dose da somministrare

PegIntron 1,5 microgrammi/kg/settimana in associazione a ribavirina capsule.

La dose di 1,5 µg/kg di PegIntron da usare in associazione a ribavirina può essere erogata in base alle categorie di peso con le confezioni di PegIntron come indicato nella **Tabella 1**. Ribavirina capsule va assunta oralmente ogni giorno in due dosi separate durante i pasti (mattino e sera).

Tabella 1 Dose per la terapia di associazione*

Peso corporeo (kg)	PegIntron		Ribavirina capsule	
	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Somministrare una volta alla settimana (ml)	Dose totale giornaliera di ribavirina (mg)	Numero di capsule (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 al mattino, 2 alla sera

b: 2 al mattino, 3 alla sera

c: 3 al mattino, 3 alla sera

d: 3 al mattino, 4 alla sera

* Fare riferimento al RCP di boceprevir per i dettagli sulla dose di boceprevir da somministrarsi nella triplice terapia.

Adulti - Durata del trattamento - Pazienti mai trattati in precedenza

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplice terapia: predittività della risposta virologica sostenuta - I pazienti infetti con il virus genotipo 1 che falliscono nel raggiungere un HCV-RNA non rilevabile o nel dimostrare un'adeguata risposta virologica alla settimana 4 o 12, hanno una scarsissima probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta e devono essere valutati per l'interruzione (vedere anche paragrafo 5.1).

- **Genotipo 1:**
 - Nei pazienti che hanno HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di terapia, il trattamento deve essere continuato per un periodo di altri nove mesi (quindi per un totale di 48 settimane).
 - Pazienti con livelli di HCV-RNA rilevabili ma con una diminuzione ≥ 2 log rispetto al basale alla settimana 12 di trattamento devono essere rivalutati alla settimana 24 di trattamento, e se l'HCV-RNA non è rilevabile, devono continuare l'intero ciclo di terapia (cioè, un totale di 48 settimane). Comunque, se l'HCV-RNA è ancora rilevabile alla settimana 24 di trattamento, deve essere considerata l'interruzione del trattamento.
 - In un sottogruppo di pazienti con genotipo 1 e con bassa carica virale (< 600.000 UI/ml) che sono diventati negativi per HCV-RNA alla settimana 4 di trattamento e sono rimasti negativi per HCV-RNA alla settimana 24, il trattamento può essere interrotto dopo 24 settimane oppure essere proseguito per ulteriori 24 settimane (cioè durata totale del trattamento di 48 settimane). Comunque, un trattamento della durata totale di 24 settimane può essere associato ad un più alto rischio di recidiva rispetto a un trattamento della durata di 48 settimane (vedere paragrafo 5.1).
- **Genotipi 2 o 3:**

Si raccomanda di trattare con duplice terapia tutti i pazienti per 24 settimane, tranne i pazienti co-infettati con HCV/HIV che richiedono 48 settimane di trattamento.
- **Genotipo 4:**

In generale, i pazienti infetti con genotipo 4 sono considerati più difficili da trattare e gli scarsi

dati degli studi (n=66) indicano che sono compatibili con la durata del trattamento con duplice terapia indicata per il genotipo 1.

Adulti - Durata del trattamento - Co-infezione da HCV/HIV

Duplica terapia: la durata del trattamento raccomandata per i pazienti co-infettati con HCV/HIV è di 48 settimane con duplice terapia, indipendentemente dal genotipo.

Predittività della risposta e della non-risposta nella co-infezione da HCV/HIV - Una risposta virologica precoce entro la settimana 12, definita come una diminuzione della carica virale di 2 log o livelli non rilevabili di HCV-RNA, si è dimostrata predittiva per una risposta sostenuta. Il valore predittivo negativo per una risposta sostenuta nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con PegIntron in associazione con ribavirina è stato 99 % (67/68; Studio 1) (vedere paragrafo 5.1). Un valore predittivo positivo del 50 % (52/104; Studio 1) è stato osservato nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con la duplice terapia.

Adulti - Durata del trattamento - Ritratamento

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplica terapia: predittività della risposta virologica sostenuta - Tutti i pazienti, indipendentemente dal genotipo, che hanno evidenziato un HCV-RNA sotto i limiti di rilevabilità alla settimana 12, devono ricevere 48 settimane di duplice terapia. I pazienti ritrattati che non hanno ottenuto una risposta virologica alla settimana 12 (cioè HCV-RNA inferiore ai limiti di rilevabilità), difficilmente ottengono una risposta virologica sostenuta dopo 48 settimane di terapia (vedere anche paragrafo 5.1). Una durata del ritratamento superiore alle 48 settimane con la terapia di associazione interferone alfa-2b pegilato e ribavirina non è stata studiata in pazienti *non responder* con genotipo 1.

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) - Dose da somministrare

Il dosaggio per pazienti bambini di età uguale e superiore a 3 anni e adolescenti è determinato in base alla superficie corporea per PegIntron e al peso corporeo per ribavirina. La dose raccomandata di PegIntron è 60 µg/m²/settimana per via sottocutanea in associazione con ribavirina 15 mg/kg/giorno per via orale in due dosi separate da assumere con il cibo (mattino e sera).

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) - Durata del trattamento

- Genotipo 1:
La durata raccomandata del trattamento con duplice terapia è di 1 anno. Dai dati clinici estrapolati sulla terapia di associazione con interferone standard nei pazienti pediatrici (valore predittivo negativo 96 % per interferone alfa-2b/ribavirina), i pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta. Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono PegIntron/ribavirina in associazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito < 2 log₁₀ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipo 2 o 3:
La durata raccomandata del trattamento con duplice terapia è di 24 settimane.
- Genotipo 4:
Solo 5 bambini e adolescenti con Genotipo 4 sono stati trattati nello studio clinico con PegIntron/ribavirina. La durata raccomandata del trattamento con duplice terapia è di un anno. Si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono PegIntron/ribavirina in associazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito < 2 log₁₀ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.

PegIntron in monoterapia – Adulti

Dose da somministrare

In monoterapia il regime posologico di PegIntron è di 0,5 o 1,0 µg/kg/settimana. La più piccola confezione disponibile di PegIntron è 50 µg/0,5 ml; quindi per i pazienti a cui sono stati prescritti 0,5 µg/kg/settimana, le dosi devono essere aggiustate in base al volume come indicato nella **Tabella 2**. Per la dose di 1,0 µg/kg, possono essere fatti analoghi aggiustamenti del volume o possono essere

usate confezioni alternate come indicato nella **Tabella 2**. PegIntron in monoterapia non è stato studiato nei pazienti co-infettati con HCV/HIV.

Tabella 2 Dosi in monoterapia

Peso corporeo (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Somministrare una volta alla settimana (ml)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Somministrare una volta alla settimana (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

L'erogazione minima della penna è 0,2 ml.

* Occorre usare il flaoncino.

** Per pazienti > 120 kg, la dose di PegIntron deve essere calcolata sulla base del peso individuale del paziente. Questo può richiedere combinazioni di vari dosaggi e volumi di PegIntron.

Durata del trattamento

Per i pazienti che hanno evidenziato una risposta virologica alla settimana 12, il trattamento deve essere continuato per un periodo di almeno altri tre mesi (quindi, un totale di sei mesi). La decisione di prolungare la terapia per un anno deve essere basata su fattori prognostici (es. genotipo, età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi periportale).

Aggiustamento posologico per tutti i pazienti (monoterapia e terapia di associazione)

Se durante il trattamento con PegIntron in monoterapia o in terapia di associazione insorgono gravi reazioni avverse o anomalie dei valori di laboratorio, i dosaggi di PegIntron e/o ribavirina devono essere modificati, come necessario, fino a risoluzione delle reazioni avverse. Non è raccomandata una riduzione della dose di boceprevir. Boceprevir non deve essere somministrato in assenza di PegIntron e ribavirina. Poiché l'aderenza alla terapia può essere importante per il suo esito, la dose da assumere di PegIntron e ribavirina deve essere più vicina possibile a quella standard raccomandata. Nel corso degli studi clinici sono state sviluppate delle linee guida per l'aggiustamento posologico.

Linee guida per la riduzione della dose nella terapia di associazione

Tabella 2a Linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione sulla base dei parametri di laboratorio

Valori di laboratorio	Ridurre solo la dose giornaliera di ribavirina (vedi nota 1) se:	Ridurre solo la dose di PegIntron (vedi nota 2) se:	Sospendere la terapia di associazione se:
Emoglobina	≥ 8,5 g/dl, e < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adulti: Emoglobina in Pazienti con anamnesi di malattia cardiaca stabile Bambini e adolescenti: non applicabile	Diminuzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento (riduzione permanente della dose)		< 12 g/dl dopo 4 settimane di riduzione della dose
Leucociti	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, e	< 1,0 x 10 ⁹ /l

		< 1,5 x 10 ⁹ /l	
Neutrofili	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, e < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Piastrine	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l, e < 50 x 10 ⁹ /l (adulti) ≥ 50 x 10 ⁹ /l, e < 70 x 10 ⁹ /l (bambini e adolescenti)	< 25 x 10 ⁹ /l (adulti) < 50 x 10 ⁹ /l (bambini e adolescenti)
Bilirubina diretta	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubina indiretta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (per > 4 settimane)
Creatinina sierica	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance della creatinina	-	-	Interrompere ribavirina con una ClCr < 50 ml/minuto
Alanina aminotransferasi (ALT) o Aspartato amino transferasi (AST)	-	-	2 x basale e > 10 x ULN* 2 x basale e > 10 x ULN*

* Limite superiore del valore normale

Nota 1: Nei pazienti adulti la 1^a riduzione della dose di ribavirina è di 200 mg/giorno (eccetto i pazienti che ricevono 1.400 mg, per i quali la riduzione della dose deve essere di 400 mg/giorno). Se necessario, effettuare una 2^a riduzione della dose di ulteriori 200 mg/giorno. I pazienti nei quali la dose di ribavirina è ridotta a 600 mg al giorno ricevono 1 capsula da 200 mg al mattino e 2 capsule da 200 mg alla sera.

Nei bambini e negli adolescenti la 1^a riduzione della dose di ribavirina è a 12 mg/kg/die, la 2^a riduzione di ribavirina è a 8 mg/kg/die.

Nota 2: Nei pazienti adulti la 1^a riduzione della dose di PegIntron è di 1 µg/kg/settimana. Se necessario, una 2^a riduzione della dose di PegIntron è a 0,5 µg/kg/settimana. Per i pazienti in monoterapia con PegIntron: riferirsi alle linee guida per la riduzione della dose in monoterapia al paragrafo riduzione della dose.

Nei bambini e negli adolescenti la 1^a riduzione della dose di PegIntron è a 40 µg/m²/settimana, la 2^a riduzione di PegIntron è a 20 µg/m²/settimana.

La riduzione della dose di PegIntron negli adulti può essere realizzata riducendo il volume prescritto o utilizzando una confezione a dosaggio più basso come indicato nella **Tabella 2b**. La riduzione della dose di PegIntron nei bambini e negli adolescenti è realizzata modificando la dose raccomandata in un processo a due fasi a partire dalla dose iniziale di 60 µg/m²/settimana, a 40 µg/m²/settimana, poi se necessario 20 µg/m²/settimana.

Tabella 2b Due fasi di riduzione della dose di PegIntron nella terapia di associazione negli adulti

Prima riduzione della dose a PegIntron 1 µg/kg				Seconda riduzione della dose a PegIntron 0,5 µg/kg			
Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantità di PegIntron da somministrare (µg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)	Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantità di PegIntron da somministrare (µg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Linee guida per la riduzione della dose di PegIntron in monoterapia negli adulti

Le linee guida per l'aggiustamento della dose per i pazienti adulti trattati con PegIntron in monoterapia sono indicate nella **Tabella 3a**.

Tabella 3a Linee guida per l'aggiustamento posologico di PegIntron in monoterapia negli adulti basate sui parametri di laboratorio

Valori di laboratorio	Ridurre la dose di PegIntron della metà se:	Sospendere la terapia con PegIntron se:
Neutrofili	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, e $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Piastrine	$\geq 25 \times 10^9/l$, e $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Per i pazienti adulti trattati con 0,5 µg/kg di PegIntron in monoterapia, la riduzione della dose può essere realizzata riducendo il volume prescritto della metà come indicato nella **Tabella 3b**.

Tabella 3b Riduzione della dose di PegIntron (0,25 µg/kg) per il regime posologico di 0,5 µg/kg in monoterapia negli adulti

Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantità di PegIntron da somministrare (µg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1

Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Quantità di PegIntron da somministrare (μg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

L'erogazione minima della penna è 0,2 ml.

* Occorre usare il flaconcino.

** Per pazienti > 120 kg, la dose di PegIntron deve essere calcolata sulla base del peso individuale del paziente. Questo può richiedere combinazioni di vari dosaggi e volumi di PegIntron.

Per i pazienti adulti trattati con 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di PegIntron in monoterapia, la riduzione della dose può essere realizzata riducendo il volume prescritto della metà o utilizzando una confezione a più basso dosaggio come indicato nella **Tabella 3c**.

Tabella 3c Riduzione della dose di PegIntron (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) per il regime posologico di 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in monoterapia negli adulti

Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Quantità di PegIntron da somministrare (μg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

L'erogazione minima della penna è 0,2 ml.

* Occorre usare il flaconcino.

** Per pazienti > 120 kg, la dose di PegIntron deve essere calcolata sulla base del peso individuale del paziente. Questo può richiedere combinazioni di vari dosaggi e volumi di PegIntron.

Popolazioni speciali

Danno renale

Monoterapia

PegIntron deve essere usato con cautela nei pazienti con danno renale moderato o grave. Nei pazienti con moderata disfunzione renale (clearance della creatinina 30-50 ml/minuto), la dose iniziale di PegIntron deve essere ridotta del 25 %. I pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina 15-29 ml/minuto) devono ricevere una dose iniziale di PegIntron ridotta del 50 %. Non sono disponibili dati sull'uso di PegIntron in pazienti con una clearance della creatinina < 15 ml/minuto (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con grave danno renale, compresi quelli in emodialisi, devono essere strettamente monitorati. Se la funzionalità renale diminuisce durante il trattamento, la terapia con PegIntron deve essere interrotta.

Terapia di associazione

I pazienti con una clearance della creatinina < 50 ml/minuto non devono essere trattati con PegIntron in associazione a ribavirina (vedere RCP di ribavirina). I pazienti con compromissione della funzionalità renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia quando sono trattati in terapia di associazione.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di PegIntron non è stata valutata in pazienti con disfunzione epatica grave, pertanto PegIntron non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non sembrano esserci effetti correlati all'età sulla farmacocinetica di PegIntron. I risultati ottenuti in pazienti anziani trattati con una dose singola di PegIntron suggeriscono che non sia necessario un aggiustamento posologico di PegIntron a causa dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

PegIntron può essere usato in associazione con ribavirina in pazienti pediatrici a partire dai 3 anni di età e più.

Modo di somministrazione

PegIntron deve essere somministrato come una iniezione sottocutanea. Per informazioni particolari sulla manipolazione vedere paragrafo 6.6. I pazienti possono eseguire da soli l'iniezione di PegIntron se il medico lo ritiene opportuno e con follow-up medico come necessario.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad un qualsiasi interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Un'anamnesi di grave malattia cardiaca preesistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4);
- Condizioni cliniche gravi e debilitanti;
- Epatite autoimmune o anamnesi di malattia autoimmune;
- Disfunzione epatica grave o cirrosi scompensata del fegato;
- Patologia tiroidea preesistente in mancanza di un suo controllo con la terapia convenzionale;
- Epilessia e/o funzionalità del sistema nervoso centrale (SNC) compromessa;
- Nei pazienti con HCV/HIV con cirrosi e un punteggio Child-Pugh ≥ 6 ;
- Associazione di PegIntron con telbivudina.

Popolazione pediatrica

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

Terapia di associazione

Se PegIntron deve essere somministrato in terapia di associazione in pazienti con epatite C cronica, vedere anche il RCP di ribavirina e di boceprevir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentativo di suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con PegIntron, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. 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 un'adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con PegIntron, e che il paziente sia seguito, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi

Se il trattamento con peginterferone 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 un'appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di PegIntron è controindicato nei bambini e negli adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi (vedere paragrafo 4.3). Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con interferone alfa-2b in associazione a ribavirina, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto ai 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).

Pazienti con uso/abuso di sostanze

Pazienti con infezione 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 delle dipendenze 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.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti)

Durante la terapia fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita erano tra gli eventi comuni. I dati a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone pegilato/ribavirina sono indicativi di ritardo sostanziale della crescita. Il trentadue percento (30/94) dei soggetti 5 anni dopo il completamento della terapia ha mostrato un decremento percentile in altezza per età > 15 percentile (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Valutazione caso per caso del beneficio/rischio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato attentamente 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 associazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura.
- 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).

Quando possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Sebbene i dati siano limitati, non è stata notata alcuna evidenza di effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale nello studio osservazionale di follow-up di 5 anni.

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 per indicazioni oncologiche. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate crisi convulsive con alti dosaggi di interferone alfa.

Tutti i pazienti selezionati con epatite C cronica 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.

Ipersensibilità acuta

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità acuta (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) durante la terapia con interferone alfa-2b. Qualora si sviluppasse tale reazione durante la terapia con PegIntron, interrompere immediatamente il trattamento ed istituire una adeguata terapia medica. *Rash* cutanei transitori non necessitano dell'interruzione del trattamento.

Sistema cardiovascolare

Come con interferone alfa-2b, i pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto, trattati con PegIntron devono essere

attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti anomalie cardiache si raccomandano 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 della terapia con PegIntron. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Insufficienza epatica

PegIntron aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi. Come nel caso di tutti gli interferoni, sospendere il trattamento con PegIntron in pazienti che sviluppano un prolungamento dei marcatori della coagulazione che può essere indicativo di scompenso della funzionalità epatica. Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Piressia

La comparsa di piressia può essere correlata alla sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante la terapia con l'interferone; in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Idratazione

I pazienti in trattamento con PegIntron devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi in alcuni pazienti trattati con interferoni alfa. Può essere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Alterazioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa. 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. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e patologie autoimmuni. Pazienti predisposti allo sviluppo di patologie auto-immuni possono essere esposti ad un rischio più elevato. Pazienti con segni o sintomi compatibili con patologie auto-immuni devono essere valutati attentamente e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Alterazioni tiroidee e paragrafo 4.8).

In pazienti con epatite C cronica 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).

Alterazioni oculari

Disturbi oftalmici, inclusi emorragie retiniche, essudati retinici, distacco sieroso della retina e occlusione arteriosa o venosa retinica sono stati raramente osservati dopo trattamento con interferoni alfa (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali sintomi a livello oculare, inclusa diminuzione dell'acuità visiva o del campo visivo, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con PegIntron, in particolare nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con PegIntron.

Alterazioni tiroidee

In rari casi, pazienti adulti trattati con interferone alfa per epatite C cronica hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Approssimativamente il 21 % dei bambini trattati con PegIntron/ribavirina terapia di associazione ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 2 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con PegIntron, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. Se nel corso della terapia 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 PegIntron può essere continuato se i livelli di TSH possono essere mantenuti entro i limiti dei valori normali con adeguata terapia. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Disturbi metabolici

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

Co-infezione HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica

I pazienti co-infettati 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 PegIntron e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina).

Scompenso epatico in pazienti co-infettati con HCV/HIV con cirrosi avanzata

I pazienti co-infettati 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. Altri fattori basali nei pazienti co-infettati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione plasmatica di bilirubina. I pazienti co-infettati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere attentamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Alterazioni ematologiche in pazienti co-infettati con HCV/HIV

I pazienti co-infettati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e HAART potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Esami di laboratorio" e il paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con la terapia di associazione PegIntron e ribavirina e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia, pertanto l'uso concomitante della terapia di associazione e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4

In pazienti co-infettati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/μl. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al RCP relativo ai medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con PegIntron e ribavirina.

Co-infezione HCV/HBV

Casi di riattivazione dell'epatite B (alcuni dei quali con conseguenze gravi) sono stati osservati in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e C trattati con interferone. La frequenza di tale

riattivazione sembra essere bassa.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'epatite B prima di iniziare il trattamento con interferone per l'epatite C; i pazienti con co-infezione da epatite B e C devono quindi essere controllati e gestiti in accordo con le attuali linee guida cliniche.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di associazione con PegIntron 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 PegIntron 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. Qualora si verificasse questa reazione, si deve consigliare ai pazienti di sciacquare accuratamente la bocca subito dopo.

Pazienti che ricevono trapianto d'organo

La tollerabilità e l'efficacia di PegIntron da solo o in associazione con ribavirina per il trattamento dell'epatite C in pazienti che abbiano ricevuto un trapianto di fegato o di altri organi non sono state studiate. Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata ad un incremento percentuale del rigetto di rene trapiantato. È stato inoltre osservato il rigetto di fegato trapiantato.

Altro

A causa di segnalazioni riguardo l'esacerbazione di psoriasi preesistente e di sarcoidosi con interferone alfa, l'impiego di PegIntron nei pazienti con psoriasi o con sarcoidosi è consigliato solo se il beneficio potenziale ne giustifica il potenziale rischio.

Esami di laboratorio

Prima dell'inizio della terapia devono essere effettuati in tutti i pazienti gli esami ematologici ed ematochimici standard ed un test di funzionalità tiroidea. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima dell'inizio della terapia con PegIntron sono:

- Piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Livelli di TSH nei limiti normali

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e in seguito periodicamente, se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Monoterapia di mantenimento a lungo termine

In uno studio clinico è stato dimostrato che peginterferone alfa-2b a bassa dose (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$) non è efficace in monoterapia di mantenimento a lungo termine (per una durata media di 2,5 anni) per la prevenzione della progressione della malattia nei *non responder* con cirrosi compensata. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo sul tempo di sviluppo del primo evento clinico (scompenso epatico, carcinoma epatocellulare, morte e/o trapianto di fegato), rispetto all'assenza di trattamento. PegIntron pertanto non deve essere utilizzato come monoterapia di mantenimento a lungo termine.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di PegIntron

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,7 ml, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Telbivudina

Uno studio clinico sull'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 della epatite B cronica non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di PegIntron con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Metadone

Nei pazienti con epatite C cronica in trattamento stabile di mantenimento con metadone e mai trattati con peginterferone alfa-2b, l'aggiunta di 1,5 microgrammi/kg alla settimana di PegIntron per via sottocutanea per quattro settimane, ha aumentato l'AUC di R-metadone di circa il 15 % (95 % IC per un rapporto stimato di AUC di 103 – 128 %). La rilevanza clinica di questi risultati non è conosciuta; tuttavia i pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di un aumentato effetto sedativo oltre a depressione respiratoria. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc deve essere preso in considerazione in particolare nei pazienti trattati con alte dosi di metadone.

Effetto di peginterferone alfa-2b sui medicinali co-somministrati

L'interazione potenziale di peginterferone alfa-2b (PegIntron) sui substrati degli enzimi metabolici è stata valutata in 3 studi di farmacologia clinica a dose multipla. In questi studi, gli effetti di regimi a dosi multiple di peginterferone alfa-2b (PegIntron) sono stati studiati in soggetti con epatite C (1,5 mcg/settimana) o in soggetti sani (1 mcg/settimana o 3 mcg/settimana) (**Tabella 4**). Non è stata osservata un'interazione farmacocinetica clinicamente significativa tra peginterferone alfa-2b (PegIntron) e tolbutamide, midazolam o dapsone; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio quando peginterferone alfa-2b (PegIntron) viene somministrato con medicinali metabolizzati da CYP2C9, CYP3A4 e N-acetiltransferasi. La somministrazione concomitante di peginterferone alfa-2b (PegIntron) con caffeina o desipramina ha aumentato modestamente l'esposizione di caffeina e desipramina. Quando ai pazienti viene somministrato PegIntron con medicinali metabolizzati da CYP1A2 o CYP2D6, l'entità della diminuzione dell'attività del citocromo P450 è improbabile che abbia un impatto clinico, eccetto con i medicinali che hanno un ristretto margine terapeutico (**Tabella 5**).

Tabella 4 Effetto di peginterferone alfa-2b sui medicinali co-somministrati

Medicinale co-somministrato	Dose di peginterferone alfa-2b	Popolazione in studio	Rapporto della media geometrica (Rapporto con/senza peginterferone alfa-2b)	
			AUC (IC al 90%)	C _{max} (IC al 90%)
Caffeina (substrato del CYP1A2)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/settimana (2 settimane)	Soggetti sani (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamide (substrato del CYP2C9)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/settimana	Soggetti sani (N=13)	0,95	0,99

	(2 settimane)		(0,89, 1,01)	(0,92, 1,07)
Destrometorfano bromidrato (substrato del CYP2D6 e del CYP3A)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramina (substrato del CYP2D6)	3 mcg/kg/settimana (2 settimane)	Soggetti sani (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (substrato del CYP3A4)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/settimana (2 settimane)	Soggetti sani (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapstone (substrato della N-acetiltransferasi)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 48 ore

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 24 ore

Tabella 5 Precauzioni per la co-somministrazione (PegIntron deve essere somministrato con cautela quando viene co-somministrato con i seguenti medicinali)

Medicinali	Segni, sintomi e trattamento	Meccanismo e fattori di rischio
Teofillina	La co-somministrazione di teofillina con il prodotto (PegIntron) può aumentare le concentrazioni ematiche di teofillina. Si raccomanda attenzione nel corso della co-somministrazione di teofillina con il prodotto (PegIntron). Si deve fare riferimento ai fogli illustrativi della teofillina quando viene co-somministrata con il prodotto (PegIntron)	Il metabolismo della teofillina è soppresso dall'azione inibitoria del prodotto (PegIntron) sul CYP1A2.
Tioridazina	La co-somministrazione di tioridazina con il prodotto (PegIntron) può aumentare le concentrazioni ematiche di tioridazina. Si raccomanda attenzione nel corso della co-somministrazione di tioridazina con il prodotto (PegIntron). Si deve fare riferimento ai fogli illustrativi della tioridazina quando viene co-somministrata con il prodotto (PegIntron)	Il metabolismo della tioridazina è soppresso dall'azione inibitoria del prodotto (PegIntron) sul CYP2D6.
Teofillina, Antipirina, Warfarin	È stato segnalato un aumento delle concentrazioni ematiche di questi medicinali quando vengono somministrati in combinazione con altre preparazioni a base di interferone e pertanto si deve usare cautela.	Il metabolismo di altri medicinali nel fegato può essere soppresso.
Zidovudina	Quando viene somministrata in combinazione con altre preparazioni a base di interferone, l'effetto soppressivo sulla funzionalità del midollo osseo può essere rafforzato e può verificarsi un aggravamento della riduzione delle cellule del sangue come una diminuzione dei globuli bianchi.	Il meccanismo d'azione non è noto, ma si ritiene che entrambi i medicinali abbiano effetti depressivi sul midollo osseo.
Terapia immunosoppressiva	Quando viene somministrata in combinazione con altre preparazioni a base di interferone, l'effetto della terapia immunosoppressiva può essere attenuato nei pazienti sottoposti a trapianto (rene, midollo osseo, etc.).	Si ritiene che possono essere indotte reazioni di rigetto del trapianto.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche fra PegIntron e ribavirina.

Co-infezione da HCV/HIV

Analoghi nucleosidici

L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* la ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati

dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere RCP di ribavirina).

Esacerbazione di anemia dovuta alla ribavirina è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con una storia conosciuta di anemia indotta da zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

L'uso di PegIntron è raccomandato nelle donne in età fertile solo quando sia adottato un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina

Le pazienti o le partner di pazienti maschi che assumono PegIntron in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un 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 provenienti dall'uso dell'interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Interferone alfa-2b si è dimostrato induttore di aborto nei primati. Anche PegIntron potrebbe causare questo effetto.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. PegIntron deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi anomalie alla nascita se somministrata durante la gravidanza, perciò la terapia con ribavirina è controindicata in donne in gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli effetti potenziali del trattamento con PegIntron sulla fertilità maschile o femminile.

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

È necessario informare i pazienti che manifestano affaticamento, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con PegIntron, di evitare la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Tripla terapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplice terapia e monoterapia

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse negli adulti correlate al trattamento riportate nel corso degli studi clinici con PegIntron in associazione con ribavirina, riscontrate in più della metà dei soggetti in studio, sono state affaticamento, cefalea e reazione al sito di iniezione. Altre reazioni avverse riportate in più del 25 % dei soggetti comprendevano nausea, brividi, insonnia, anemia, ipertensione, mialgia, astenia, dolore, alopecia, anoressia, diminuzione del peso, depressione, rash e irritabilità. Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state per lo più di gravità da lieve a moderata e sono state gestite senza necessità di modificare le dosi o interrompere la terapia. Affaticamento, alopecia, prurito, nausea, anoressia, diminuzione del peso, irritabilità e insonnia si sono verificati in una percentuale notevolmente più bassa nei pazienti trattati con PegIntron in monoterapia rispetto a quelli trattati con la terapia di associazione (vedere **Tabella 6**).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento sono state riportate negli adulti negli studi clinici o nel periodo successivo alla commercializzazione nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2b, compresi PegIntron in monoterapia o PegIntron/ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 6** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza 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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 Reazioni avverse riportate negli adulti nel corso degli studi clinici o nel periodo successivo alla commercializzazione nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2b, compresa la monoterapia con PegIntron o PegIntron + ribavirina

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale*, faringite*
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite
Non comune:	Infezione al sito di iniezione, infezione delle basse vie respiratorie
Non nota:	Riattivazione dell'epatite B in pazienti con co-infezione da HCV/HBV
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al medicinale
Raro:	Sarcoidosi
Non nota:	Reazioni acute di ipersensibilità compresi angioedema, anafilassi e reazioni anafilattiche compreso shock anafilattico, porpora idiopatica trombocitopenica, porpora trombotica trombocitopenica, lupus eritematoso sistemico
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, iperuricemia, disidratazione, aumento dell'appetito
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia
Raro:	Chetoacidosi diabetica
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia*, labilità emotiva*, concentrazione ridotta, insonnia
Comune:	Aggressione, agitazione, rabbia, umore alterato, comportamento anormale, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni insoliti, pianto
Non comune:	Suicidio, tentativi di suicidio, ideazione suicidaria, psicosi, allucinazioni, attacchi di panico
Raro:	Disturbo bipolare
Non nota:	Ideazione omicida, mania
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri
Comune:	Amnesia, diminuzione della memoria, sincope, emicrania, atassia, confusione, nevralgia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremori, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Convulsione
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, encefalopatia
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, fotofobia, congiuntivite, irritazione agli occhi, disordine lacrimale, dolore agli occhi, occhio secco
Non comune:	Essudati retinici
Raro:	Perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, emorragie retiniche, retinopatie, occlusione arteriosa o venosa retinica, nevrìte ottica, papilledema, edema maculare
Non nota:	Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, vertigini
Non comune:	Dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, aritmia, pericardite
Molto raro:	Ischemia cardiaca
Non nota:	Effusione pericardica
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculiti
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea*, tosse*
Comune:	Disfonia, epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, dolore faringolaringeo

Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale
Non nota:	Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Vomito [*] , nausea, dolore addominale, diarrea, secchezza della bocca [*]
Comune:	Dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, ulcerazioni della bocca, glossodinia, sanguinamento gengivale, costipazione, flatulenza, emorroidi, cheilite, distensione addominale, gengivite, glossite, disturbi dentali
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa
Non nota:	Pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Iperbilirubinemia, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito [*] , secchezza della pelle [*] , rash [*]
Comune:	Psoriasi, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, dermatite, rash eritematoso, eczema, sudorazione notturna, iperidrosi, acne, foruncolosi, eritema, orticaria, alterazione della consistenza del capello, alterazioni alle unghie
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi, miosite, artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Amenorrea, dolore al seno, menorragia, disturbi mestruali, disturbi ovarici, disturbi vaginali, disfunzione sessuale, prostatite, disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazione al sito di iniezione [*] , infiammazione al sito di iniezione, affaticamento, astenia, irritabilità, brividi, piressia, sintomi di tipo influenzale, dolore
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, dolore al sito di iniezione, malessere, edema facciale, edema periferico, sensazione di malessere, sete
Raro:	Necrosi al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale

^{*}Queste reazioni avverse erano comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) negli studi clinici in pazienti trattati con PegIntron in monoterapia.

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate negli adulti

La maggior parte dei casi di neutropenia e trombocitopenia è stata di grado lieve (grado 1 o 2 della scala WHO). Si sono verificati alcuni casi di neutropenia di maggiore gravità in pazienti trattati con le dosi raccomandate di PegIntron in associazione con ribavirina (grado 3 della scala WHO: 39 su 186 [21 %]; e grado 4 della scala WHO: 13 su 186 [7 %]).

In uno studio clinico, circa l'1,2 % dei pazienti trattati con PegIntron o con interferone alfa-2b in associazione alla ribavirina, ha riportato, durante il trattamento, eventi psichiatrici che li hanno messi in pericolo di vita. Questi eventi comprendevano pensieri suicidi e messa in atto degli stessi (vedere paragrafo 4.4).

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.

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.

Disturbi oftalmici che sono stati raramente osservati con interferoni alfa includono retinopatie (incluso edema maculare), emorragie retiniche, occlusione arteriosa o venosa retinica, essudati retinici, diminuzione dell'acuità visiva o del campo visivo, nevrite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.4).

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immuno-mediati, tra cui disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie comprendenti mononeuropatie e sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con PegIntron in associazione con ribavirina, altri effetti indesiderati (non riportati nei pazienti mono-infettati) riportati negli studi più ampi, con una frequenza > 5 % sono stati: candidiasi orale (14 %), lipodistrofia acquisita (13 %), diminuzione dei linfociti CD4 (8 %), diminuzione dell'appetito (8 %), aumento della gamma-glutamilttransferasi (9 %), dolore alla schiena (5 %), aumento di amilasi nel sangue (6 %), aumento dell'acido lattico nel sangue (5 %), epatite citolitica (6 %), aumento della lipasi (6 %) e dolore agli arti (6 %).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità mitocondriale

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica sono state segnalate in pazienti HIV positivi che ricevevano un regime di NRTI e ribavirina associata per la co-infezione da HCV (vedere paragrafo 4.4).

Valori di laboratorio in pazienti co-infettati con HCV/HIV

Sebbene tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti co-infettati con HCV/HIV, la maggior parte di esse può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente in pazienti in trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina rispetto ai pazienti in trattamento con interferone alfa-2b in associazione con ribavirina. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cell/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto $50.000/\text{mm}^3$ è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dl) è stata riportata nel 12 % (23/194) dei pazienti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina.

Diminuzione dei linfociti CD4

Il trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina è stato associato con una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione nella percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito di riduzione della dose o interruzione della terapia. L'uso di PegIntron in associazione con ribavirina non

ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il follow-up. Limitati dati di sicurezza (N = 25) sono disponibili nei pazienti co-infettati con conta delle cellule CD4+ < 200/μl (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento al RCP relativo ai medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con PegIntron in associazione con ribavirina.

Popolazione pediatrica

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio clinico condotto in 107 pazienti bambini e adolescenti (dai 3 ai 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione PegIntron e ribavirina, modifiche del dosaggio sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo degli eventi avversi nei bambini e adolescenti era simile a quello osservato negli adulti, anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con PegIntron e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3° percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza è risultato ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita < 3° percentile).

Novantaquattro dei 107 soggetti sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 5 anni. Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei soggetti trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine tra i soggetti trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il ventiquattro per cento dei soggetti (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei soggetti (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pretrattamento. L'undici per cento dei soggetti (5/46) trattato per 24 settimane e il 13 % dei soggetti (6/48) trattato per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pretrattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine, e il peso per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i soggetti trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda il BMI, dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine, e il BMI per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i soggetti trattati per 24 settimane o 48 settimane. La diminuzione percentile nell'altezza media ad 1 anno del periodo di follow-up a lungo termine è stata più marcata nei bambini in età prepuberale. La diminuzione di altezza, peso e BMI z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di questo studio le reazioni avverse più prevalenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) ed eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggior parte delle reazioni avverse segnalate durante lo studio erano lievi o moderate. Gravi reazioni avverse sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state: nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso dello studio clinico in pazienti bambini e adolescenti sono state riportate le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 7** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza (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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 7 Reazioni avverse riportate molto comunemente, comunemente e non comunemente nel corso dello studio clinico in pazienti bambini e adolescenti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezione fungina, influenza, herpes orale, otite media, faringite streptococcica, nasofaringite, sinusite
Non comune:	Polmonite, ascariasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite, infezione del tratto urinario, gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Ideazione suicidaria [§] , tentativo di suicidio [§] , depressione, aggressività, labilità affettiva, rabbia, agitazione, ansia, umore alterato, irrequietezza, nervosismo, insonnia
Non comune:	Comportamento anormale, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Mal di testa, capogiri
Comune:	Disgeusia, sincope, disturbi dell'attenzione, sonnolenza, scarsa qualità del sonno
Non comune:	Nevralgia, letargia, parestesia, ipoestesia, iperattività psicomotoria, tremore
Patologie dell'occhio	
Comune:	Dolore agli occhi
Non comune:	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari	
Comune:	Vampate
Non comune:	Ipotensione, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Tosse, epistassi, dolore laringofaringeo
Non comune:	Dispnea, fastidio nasale, rinorrea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore all'addome superiore, vomito, nausea
Comune:	Diarrea, stomatite aftosa, cheilosi, ulcerazione della bocca, disturbi di stomaco, dolore orale

Non comune:	Dispepsia, gengivite
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, pelle secca
Comune:	Prurito, <i>rash</i> , <i>rash</i> eritematoso, eczema, acne, eritema
Non comune:	Reazione di fotosensibilità, <i>rash</i> maculo-papulare, esfoliazione della pelle, disturbi della pigmentazione, dermatite atopica, scolorimento della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Mialgia, artralgia
Comune:	Dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità, dolore alla schiena
Non comune:	Contrattura muscolare, spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Femmine: Dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Eritema al sito di iniezione, affaticamento, piressia, rigidità, malattia simil-influenzale, astenia, dolore, malessere, irritabilità
Comune:	Reazione al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, <i>rash</i> al sito di iniezione, secchezza al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, sensazione di freddo
Non comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, dolori facciali
Esami diagnostici	
Molto comune:	Diminuzione del tasso di crescita (diminuzione rispetto all'età dell'altezza e/o del peso)
Comune:	Aumento dei valori nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tireoglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non comune:	Contusione

⁸effetto della classe dei prodotti contenenti interferoni-alfa – riportato con la terapia standard di interferone in pazienti adulti e pediatrici; riportato con PegIntron nei pazienti adulti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate nei bambini e negli adolescenti

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservate negli studi clinici con PegIntron/ribavirina sono state lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Anche se i cambiamenti nei valori di laboratorio sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia, i valori sono ritornati ai livelli basali.

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

Sono state riportate dosi fino a 10,5 volte la dose prescritta. La massima dose giornaliera riportata è 1.200 µg in un solo giorno. In generale, gli eventi avversi riscontrati nei casi di sovradosaggio di PegIntron sono compatibili con il profilo di sicurezza noto per PegIntron; tuttavia, la gravità degli eventi può essere incrementata. Metodi standard per aumentare l'eliminazione del medicinale, ad

esempio la dialisi, non si sono dimostrati utili. Non è disponibile uno specifico antidoto per PegIntron; per questo motivo, nei casi di sovradosaggio sono raccomandati un trattamento dei sintomi e una stretta osservazione del paziente. Se disponibile, si consiglia ai medici prescrittori di consultare un centro anti veleni (CAV).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, Inteferoni, codice ATC: L03AB10.

Interferone alfa-2b ricombinante è coniugato tramite un legame covalente con monometossi polietilen glicole con un valore di sostituzione medio di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è circa 31.300 dalton dei quali la frazione proteica ne costituisce approssimativamente 19.300.

Meccanismo d'azione

Studi condotti sia *in vitro* che *in vivo* suggeriscono che l'attività biologica di PegIntron è dovuta alla molecola di interferone alfa-2b.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. 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.

Una volta legatosi 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, inclusa l'inibizione della replicazione virale nelle cellule infettate dal virus, la soppressione della proliferazione cellulare e alcune attività immunomodulanti quali l'aumento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e l'aumento della citotossicità specifica dei linfociti per le cellule bersaglio. Ciascuna o tutte queste attività possono contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

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

Effetti farmacodinamici

La farmacodinamica di PegIntron è stata valutata in uno studio condotto in volontari sani trattati con dose singola crescente, stimando le variazioni della temperatura orale, le concentrazioni delle proteine effettrici come la neopterina sierica e la 2'5'-oligoadenilato sintetasi (2'5'-OAS) e anche la conta leucocitaria e dei neutrofilo. Nei soggetti trattati con PegIntron è stato riscontrato un lieve incremento dose-correlato della temperatura corporea. Dopo la somministrazione di dosi singole di PegIntron comprese tra 0,25 e 2,0 microgrammi/kg/settimana la concentrazione di neopterina sierica è aumentata in modo correlato alla dose. Alla fine della settimana 4 la conta dei neutrofilo e la conta leucocitaria si sono ridotte in modo correlato con la dose di PegIntron.

Efficacia e sicurezza cliniche – Adulti

Terapia triplice con PegIntron, ribavirina e boceprevir
Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Monoterapia con PegIntron e terapia duplice con PegIntron e ribavirina

Pazienti mai trattati in precedenza

Sono stati condotti due studi clinici pivotal, uno (C/I97-010) con PegIntron in monoterapia; l'altro

(C/I98-580) con PegIntron in associazione con ribavirina. I pazienti eleggibili per questi studi erano affetti da epatite C cronica confermata da un test PCR (reazione polimerasica a catena) positivo (> 30 UI/ml), una biopsia epatica compatibile con diagnosi istologica di epatite cronica, assenza di altre cause di epatite cronica e livelli sierici di ALT anormali.

Nello studio riguardante PegIntron in monoterapia (0,5, 1,0 o 1,5 microgrammi/kg/settimana) un totale di 916 pazienti con epatite C cronica mai trattata in precedenza è stato trattato per un anno con un periodo di follow-up di sei mesi. Inoltre, 303 pazienti hanno ricevuto come medicinale di confronto interferone alfa-2b (3 milioni di Unità Internazionali [MUI] tre volte a settimana). Questi studi hanno dimostrato la superiorità di PegIntron rispetto a interferone alfa-2b (**Tabella 8**).

Nello studio riguardante PegIntron in associazione, 1.530 pazienti mai trattati in precedenza (*naïve*) sono stati trattati con uno dei seguenti regimi posologici di associazione:

- PegIntron (1,5 microgrammi/kg/settimana) + ribavirina (800 mg/die), (n = 511).
- PegIntron (1,5 microgrammi/kg/settimana per un mese seguito da 0,5 microgrammi/kg/settimana per 11 mesi) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die), (n = 514).
- Interferone alfa-2b (3 MUI tre volte a settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die), (n = 505).

Questo studio ha dimostrato che l'associazione di PegIntron (1,5 microgrammi/kg/settimana) e ribavirina è più efficace dell'associazione di interferone alfa-2b e ribavirina in modo clinicamente significativo (**Tabella 8**), in particolare in pazienti infettati di Genotipo 1 (**Tabella 9**). La risposta sostenuta è stata valutata in base al grado di risposta sei mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Il genotipo HCV e la carica virale al basale sono fattori prognostici che influenzano il grado di risposta. Tuttavia, le percentuali di risposta in questo studio sono risultate essere dipendenti anche dalla dose di ribavirina somministrata in associazione con PegIntron o con interferone alfa-2b. In quei pazienti che hanno ricevuto > 10,6 mg/kg di ribavirina (dose da 800 mg in un tipico paziente di 75 kg), non tenendo in considerazione il genotipo o la carica virale, le percentuali di risposta sono state significativamente più elevate nei pazienti che hanno ricevuto ≤ 10,6 mg/kg di ribavirina (**Tabella 9**), e le percentuali di risposta nei pazienti che hanno ricevuto > 13,2 mg/kg di ribavirina sono state ancora più alte.

Tabella 8 Risposta virologica sostenuta (% pazienti HCV negativi)

Regime di trattamento	PegIntron in monoterapia				PegIntron + ribavirina		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Numero di pazienti	304	297	315	303	511	514	505
Risposta alla fine del trattamento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Risposta sostenuta	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgrammi/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgrammi/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgrammi/kg

I Interferone alfa-2b 3 MUI

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgrammi/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferone alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

* p < 0,001 P 1,5 vs. I

** p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabella 9 Percentuali di risposta sostenuta con PegIntron + ribavirina (a seconda della dose di ribavirina, del genotipo e della carica virale)

Genotipo HCV	Dose di ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tutti i genotipi	Tutte	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Tutte	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Tutte	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Tutte	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Tutte	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 microgrammi/kg) + ribavirina (800 mg)

P 0,5/R PegIntron (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

I/R Interferone alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

Nello studio di PegIntron in monoterapia, la qualità della vita è stata generalmente meno influenzata da 0,5 microgrammi/kg di PegIntron rispetto alla dose di 1,0 microgrammi/kg di PegIntron somministrato una volta alla settimana o alla dose di interferone alfa-2b 3 MUI somministrata tre volte alla settimana.

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto PegIntron, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina 800 mg – 1.400 mg p.o. per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso >105 kg hanno ricevuto la dose di 1.400 mg) (Tabella 10). Il 24% aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

Tabella 10 Risposta virologica alla fine del trattamento, Risposta virologica sostenuta e ricaduta in base al genotipo HCV e alla carica virale*

	PegIntron 1,5 µg/kg una volta la settimana più ribavirina 800-1.400 mg/die			
	Risposta alla fine del trattamento	Risposta virologica sostenuta	Ricaduta	
Tutti i soggetti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)	
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)	
	≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	5 % (1/20)	
	> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)	
	≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
	> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Tutti i soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla visita di follow-up della settimana 12 e senza riscontri alla visita di follow-up della settimana 24, sono stati considerati pazienti con una risposta sostenuta. Tutti i soggetti mancanti di dati durante e dopo la settimana 12 di follow-up sono stati considerati *non responder* alla settimana 24 di follow-up.

La durata del trattamento di 6 mesi in questo studio è stata meglio tollerata della durata del trattamento di un anno nello studio registrativo di associazione; per interruzione dello studio 5 % vs. 14 %, per modificazione della dose 18 % vs. 49 %, rispettivamente.

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (< 600.000 UI/ml) hanno ricevuto PegIntron 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta totale dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50 %. Il quarantuno per cento dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo, si è avuta una percentuale del 92 % (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi parziale (n=49) e confermata prospetticamente (n=48).

I limitati dati storici indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato ad una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e ad un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo trattamento di 24 settimane).

Un ampio studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di PegIntron/ribavirina [PegIntron 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in associazione con ribavirina da 800 a 1.400 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1.000 a 1.200 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi) in 3.070 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite C cronica genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS) che è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane post-trattamento (vedere **Tabella 11**).

Tabella 11 Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di ricaduta* e Risposta Virologica Sostenuta (RVS)

Gruppo di trattamento	% (numero) di pazienti		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirina	PegIntron 1 µg/kg + ribavirina	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirina
HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Risposta alla fine del trattamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Ricaduta	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*Test PCR HCV-RNA, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/ml

La mancanza di una risposta virologica precoce alla settimana 12 di Trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione < 2 log₁₀ rispetto al basale) è stata un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento, i tassi di risposta virologica sostenuta erano simili. Nei pazienti di origine afro-americana (i quali è noto abbiano un basso fattore prognostico per la eradicazione HCV), il trattamento con la terapia di associazione PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirina ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto a PegIntron alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta di PegIntron alla dose di 1,5 µg/kg più ribavirina erano inferiori in pazienti con cirrosi, in pazienti con livelli di ALT normali, in pazienti con carica virale al basale > 600.000 UI/ml e in pazienti con età > 40 anni. I pazienti caucasici avevano un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto agli afro-americani. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta era del 24 %.

Predittività della risposta virologica sostenuta – Pazienti mai trattati in precedenza: la risposta virologica alla settimana 12 è definita come un decremento della carica virale di almeno 2 log o livelli non rilevabili di HCV RNA. La risposta virologica alla settimana 4 è definita come un decremento della carica virale di almeno 1 log o livelli non rilevabili di HCV RNA. Questi momenti temporali

(settimana di trattamento 4 e settimana di trattamento 12) si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (**Tabella 12**).

Tabella 12 Valore predittivo della risposta virologica in-trattamento con terapia di associazione PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1.400 mg

	Negativo			Positivo		
	Nessuna risposta alla settimana di trattamento	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo negativo	Risposta alla settimana di trattamento	Risposta sostenuta	Valore predittivo positivo
Genotipo 1*						
Alla settimana 4*** (n=950)						
HCV-RNA negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Alla settimana 12*** (n=915)						
HCV-RNA negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	206	205	N/A†	709	402	57 % (402/709)
Genotipo 2, 3**						
Alla settimana 12 (n= 215)						
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

**Genotipi 2, 3 ricevono il trattamento per 24 settimane

***I risultati presentati derivano da un singolo punto di tempo. Un paziente può non avere o avere un risultato differente per la Settimana 4 o la Settimana 12.

†Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è < 2 log₁₀, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è ≥ 2 log₁₀, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

Il valore predittivo negativo di risposta sostenuta in pazienti trattati con PegIntron in monoterapia è stato del 98 %.

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Due studi sono stati condotti in pazienti co-infettati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 13**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato, multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-

infettati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere PegIntron (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i 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 13 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800 mg)	Valore di p ^a	PegIntron (100 o 150 ^c µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valore di p ^b
Tutti	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 di Cochran-Mantel Haenszel Chi quadro.

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

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di PegIntron e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di PegIntron.

d: la dose di ribavirina è stata di 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, di 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60-75 kg, e di 1.200 mg per i pazienti di peso > 75 kg.

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

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

Risposta istologica: biopsie epatiche sono state ottenute prima e dopo il trattamento nello Studio 1 ed erano disponibili per 210 dei 412 soggetti (51 %). Sia il punteggio Metavir sia il grado Ishak sono diminuiti nei soggetti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina. Questa diminuzione è stata significativa fra i pazienti *responder* (-0,3 per Metavir e -1,2 per Ishak) e stabile (-0,1 per Metavir e -0,2 per Ishak) fra i pazienti *non responder*. In termini di attività, circa un terzo dei soggetti con risposta sostenuta ha mostrato un miglioramento e nessuno ha mostrato peggioramento. In questo studio non è stato osservato miglioramento in termini di fibrosi. La steatosi è significativamente migliorata nei pazienti infettati con HCV Genotipo 3.

Ritratamento con PegIntron/ribavirina dei fallimenti di un precedente trattamento

In uno studio non comparativo, 2.293 pazienti con fibrosi da moderata a grave, in cui ha fallito un precedente trattamento con l'associazione interferone alfa/ribavirina, sono stati ritrattati con PegIntron, 1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina dosata in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

I pazienti con HCV-RNA negativo alla settimana 12 di trattamento hanno continuato il trattamento per 48 settimane e sono stati monitorati per ulteriori 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. La risposta alla settimana 12 è stata definita come HCV-RNA non rilevabile dopo 12 settimane di trattamento. La risposta virologica sostenuta (SVR) è definita come HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24 dalla fine del trattamento (**Tabella 14**).

Tabella 14 Percentuali di risposta al ritrattamento nei fallimenti di un precedente trattamento

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				Intera popolazione*
	interferone alfa/ribavirina		peginterferone alfa/ribavirina		
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Carica virale al basale					
HVL (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: *Non responder* definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. HCV-RNA plasmatico è misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi.

*La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36 % (821/2.286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabile alla settimana 12 di terapia, misurati con il test PCR (limite di rilevabilità 125 UI/ml). In questo sottogruppo, ci fu una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56 % (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone non pegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, le percentuali di risposta sostenuta sono state 59 % e 50 %, rispettivamente. Dei 480 pazienti con riduzione della carica virale > 2 log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 pazienti hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12 %.

I *non responder* a una precedente terapia con interferone pegilato alfa/ribavirina hanno ottenuto meno facilmente una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai *non responder* a interferone alfa non pegilato/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza nella SVR indipendentemente dal trattamento o dalla risposta precedente.

Dati di efficacia a lungo termine - Adulti

In un ampio studio di follow-up a lungo termine sono stati arruolati 567 pazienti trattati precedentemente in uno studio con PegIntron (con o senza ribavirina). L'obiettivo dello studio era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 327 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta hanno presentato una recidiva durante lo studio.

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per i 5 anni per tutti i pazienti è stata del 99 % (IC 95 %: 98-100 %). La risposta virologica sostenuta (SVR) dopo trattamento dell'epatite C cronica con PegIntron (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 C cronica. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Efficacia e sicurezza cliniche – popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più PegIntron 60 µg /m² 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, di questi 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 PegIntron e ribavirina (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 15**.

Tabella 15 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n^{a,b} (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti n = 107

	24 settimane	48 settimane
Tutti 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 (\geq 600.000 UI/ml) hanno ricevuto 48 settimane di trattamento.

Dati di efficacia a lungo termine - Popolazione pediatrica

In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatré di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

PegIntron è un ben caratterizzato derivato polietilene glicole modificato ("pegilato") dell'interferone alfa-2b ed è soprattutto costituito da specie monopegilate. L'emivita plasmatica di PegIntron è prolungata rispetto a quella dell'interferone alfa-2b non pegilato. PegIntron tende a depigliarsi a interferone alfa-2b libero e l'attività biologica degli isomeri pegilati è qualitativamente simile, ma più debole di quella dell'interferone alfa-2b libero.

Dopo somministrazione sottocutanea, le concentrazioni sieriche massime si verificano 15-44 ore dopo la somministrazione e sono sostenute fino a 48-72 ore.

I valori di C_{max} e AUC per PegIntron aumentano in modo correlato alla dose. Il volume apparente di distribuzione medio è di 0,99 l/kg.

A seguito di somministrazione multipla si verifica un accumulo di interferoni immunoreattivi. Si verifica tuttavia solo un modesto incremento dell'attività biologica misurata tramite prove biologiche.

L'emivita media (DS) di eliminazione di PegIntron è di circa 40 ore (13,3 ore), con una clearance apparente di 22,0 ml/h/kg. I meccanismi coinvolti nella clearance degli interferoni nell'uomo non sono ancora stati completamente chiariti. Tuttavia l'eliminazione renale può influire in misura minore (circa per il 30 %) sulla clearance apparente di PegIntron.

Danno renale

La clearance renale sembra influire per il 30 % sulla clearance totale di PegIntron. In uno studio di dose singola (1,0 microgrammi/kg) condotto in pazienti con funzionalità renale compromessa, C_{max} , AUC ed emivita aumentavano in relazione al grado di danno renale.

A seguito di un dosaggio ripetuto di PegIntron (1,0 microgrammo/kg somministrato sottocute ogni settimana per quattro settimane) la clearance di PegIntron è ridotta in media del 17 % nei pazienti con moderato danno renale (clearance della creatinina 30-49 ml/minuto) e in media del 44 % nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina 15-29 ml/minuto) nei confronti dei soggetti con funzionalità renale normale. Sulla base dei dati ottenuti con la dose singola, la clearance nei pazienti con grave danno renale e non in dialisi è stata simile a quelli nei pazienti in emodialisi. La dose di PegIntron in monoterapia deve essere ridotta nei pazienti con danno renale moderato o grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/minuto non devono essere trattati con PegIntron in associazione a ribavirina (duplice terapia o triplice terapia) (vedere paragrafo 4.3).

A causa di una marcata variabilità fra soggetti nella farmacocinetica dell'interferone, si raccomanda che i pazienti con danno renale grave siano strettamente monitorati durante il trattamento con PegIntron (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'attività farmacocinetica di PegIntron non è stata valutata in pazienti con grave disfunzione epatica.

Anziani (età ≥ 65 anni)

La farmacocinetica di una dose singola somministrata per via sottocutanea di 1,0 microgrammi/kg di PegIntron non è modificata dall'età. I dati suggeriscono che non è necessario un aggiustamento posologico di PegIntron a causa dell'età.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di PegIntron e ribavirina (capsule e soluzione orale) in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate durante uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano un dosaggio di PegIntron secondo la superficie corporea di 60 µg/m²/settimana, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (IC 90 %: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5 µg/kg/settimana.

Fattori neutralizzanti l'interferone

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni di siero di pazienti trattati con PegIntron in studi clinici. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica dei fattori neutralizzanti è dell'1,1 % nei pazienti trattati con PegIntron alla dose di 0,5 microgrammi/kg.

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 di sesso femminile 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

PegIntron

Gli eventi avversi che non sono stati osservati negli studi clinici non sono stati riscontrati nemmeno negli studi di tossicità condotti nella scimmia. Questi studi sono stati limitati a quattro settimane a causa della comparsa di anticorpi anti-interferone nella maggior parte delle scimmie.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione con PegIntron. L'interferone alfa-2b esercita effetti abortivi nei primati. È probabile che anche PegIntron causi questi effetti. Gli effetti sulla fertilità non sono stati stabiliti. Non è noto se i componenti di questa specialità medicinale vengano escreti nel latte degli animali da esperimento o umano (vedere paragrafo 4.6 per importanti informazioni sulla gravidanza e l'allattamento nell'uomo). PegIntron non ha mostrato potenziale genotossico.

La relativa non tossicità del monometossi-poli-etilen glicole (mPEG), che viene liberato da PegIntron dal metabolismo *in vivo*, è stata dimostrata in studi preclinici di tossicità acuta e subcronica condotti in roditori e scimmie, in studi standard di sviluppo embrio-fetale e in studi di mutagenicità *in vitro*.

PegIntron più ribavirina

Quando usato in associazione con ribavirina, PegIntron non determina alcun effetto non precedentemente rilevato con ciascuna sostanza attiva. La principale variazione correlata al trattamento è stata una anemia reversibile, da lieve a moderata, di gravità maggiore di quella prodotta da ciascuna sostanza singolarmente.

Non sono stati condotti studi su animali giovani per esaminare gli effetti del trattamento con PegIntron sulla crescita, lo sviluppo, la maturazione sessuale e il comportamento. I risultati preclinici sulla tossicità giovanile hanno dimostrato una minore diminuzione della crescita globale, dose-correlata nei ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del RCP di Rebetol se PegIntron deve essere somministrato in associazione con ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio fosfato dibasico anidro
Sodio fosfato monobasico diidrato
Saccarosio
Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale deve essere ricostituito solo con il solvente fornito (vedere paragrafo 6.6). In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima della ricostituzione

3 anni.

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata accertata per 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante e prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è contenuta in un flaconcino da 2 ml (in vetro flint di tipo I) con un tappo di gomma butilica in una ghiera asportabile di alluminio con una capsula di chiusura in polipropilene. Il solvente è contenuto in una fiala da 2 ml (in vetro flint di tipo I).

PegIntron è fornito come:

- 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile e 1 fiala di solvente per uso parenterale;
- 1 flaconcino di polvere per soluzione iniettabile, 1 fiala di solvente per uso parenterale, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente;
- 4 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile e 4 fiale di solvente per uso parenterale;
- 4 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile, 4 fiale di solvente per uso parenterale, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti;
- 6 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile e 6 fiale di solvente per uso parenterale;
- 12 flaconcini di polvere per soluzione iniettabile, 12 fiale di solvente per uso parenterale, 12 siringhe per iniezione, 24 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

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Il contenuto di ogni flaconcino deve essere ricostituito con 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili per permettere il prelievo della quantità da somministrare di 0,5 ml di soluzione ricostituita. Una piccola quantità di soluzione viene perduta durante la preparazione, la misurazione e l'iniezione di PegIntron. Pertanto, ciascun flaconcino contiene una quantità in eccesso di solvente e di polvere, per assicurare l'iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron soluzione iniettabile alla concentrazione di 50 microgrammi/0,5 ml.

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Il contenuto di ogni flaconcino deve essere ricostituito con 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili per permettere il prelievo della quantità da somministrare di 0,5 ml di soluzione ricostituita. Una piccola quantità di soluzione viene perduta durante la preparazione, la misurazione e l'iniezione di PegIntron. Pertanto, ciascun flaconcino contiene una quantità in eccesso di solvente e di polvere, per assicurare l'iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron soluzione iniettabile alla concentrazione di 80 microgrammi/0,5 ml.

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Il contenuto di ogni flaconcino deve essere ricostituito con 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili per permettere il prelievo della quantità da somministrare di 0,5 ml di soluzione ricostituita. Una piccola quantità di soluzione viene perduta durante la preparazione, la misurazione e l'iniezione di PegIntron. Pertanto, ciascun flaconcino contiene una quantità in eccesso di solvente e di polvere, per assicurare l'iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron soluzione iniettabile alla concentrazione di 100 microgrammi/0,5 ml.

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Il contenuto di ogni flaconcino deve essere ricostituito con 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili per permettere il prelievo della quantità da somministrare di 0,5 ml di soluzione ricostituita. Una piccola quantità di soluzione viene perduta durante la preparazione, la misurazione e l'iniezione di PegIntron. Pertanto, ciascun flaconcino contiene una quantità in eccesso di solvente e di polvere, per assicurare l'iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron soluzione iniettabile alla concentrazione di 120 microgrammi/0,5 ml.

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Il contenuto di ogni flaconcino deve essere ricostituito con 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili per permettere il prelievo della quantità da somministrare di 0,5 ml di soluzione ricostituita. Una piccola quantità di soluzione viene perduta durante la preparazione, la misurazione e l'iniezione di PegIntron. Pertanto, ciascun flaconcino contiene una quantità in eccesso di solvente e di polvere, per assicurare l'iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron soluzione iniettabile alla concentrazione di 150 microgrammi/0,5 ml.

Utilizzando una siringa per iniezione ed un ago per iniezione sterili, 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili è iniettata nel flaconcino di PegIntron. La dissoluzione della polvere viene completata agitando delicatamente. La dose appropriata deve essere prelevata ed iniettata con una siringa sterile. Una lista completa di istruzioni viene fornita in allegato al foglio illustrativo.

Come per tutti i medicinali per uso parenterale, la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. La soluzione ricostituita deve essere limpida ed incolore. In presenza di cambiamento di colore o particelle, la soluzione ricostituita non deve essere usata. Tutto il prodotto non utilizzato deve essere eliminato.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/131/001
EU/1/00/131/002
EU/1/00/131/003
EU/1/00/131/004
EU/1/00/131/005
EU/1/00/131/026

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/131/006
EU/1/00/131/007
EU/1/00/131/008
EU/1/00/131/009
EU/1/00/131/010
EU/1/00/131/027

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/131/011
EU/1/00/131/012
EU/1/00/131/013
EU/1/00/131/014
EU/1/00/131/015
EU/1/00/131/028

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/131/016
EU/1/00/131/017
EU/1/00/131/018
EU/1/00/131/019
EU/1/00/131/020
EU/1/00/131/029

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

EU/1/00/131/021
EU/1/00/131/022
EU/1/00/131/023
EU/1/00/131/024
EU/1/00/131/025
EU/1/00/131/030

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 2000
Data del rinnovo più recente: 25 maggio 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

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 50 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni penna preriempita fornisce 50 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 80 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni penna preriempita fornisce 80 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 100 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni penna preriempita fornisce 100 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 120 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni penna preriempita fornisce 120 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
Ogni penna preriempita contiene 150 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.
Ogni penna preriempita fornisce 150 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituita come raccomandato.

Il principio attivo è un coniugato covalente dell'interferone alfa-2b* ricombinante con monometossi polietilen glicole. L'attività di questo prodotto non può essere confrontata con altre proteine della stessa classe terapeutica pegilate o non pegilate (vedere paragrafo 5.1).

*prodotto attraverso tecnologia rDNA da cellule di *E. coli* contenenti un plasmide ibrido geneticamente modificato che include il gene per interferone alfa-2b derivato da leucociti umani.

Eccipienti con effetti noti:

Ogni penna preriempita contiene 40 mg di saccarosio per 0,5 ml.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita.

Polvere bianca.

Solvente limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (triplice terapia)

PegIntron in associazione con ribavirina e boceprevir (triplice terapia) è indicato per il trattamento dell'infezione da epatite C cronica (ECC) di genotipo 1 in pazienti adulti (di età uguale e superiore a 18 anni) con malattia epatica compensata che non sono stati trattati in precedenza o che non hanno risposto ad una precedente terapia (vedere paragrafo 5.1).

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ribavirina e boceprevir quando PegIntron è utilizzato in associazione con questi medicinali.

Adulti (duplice terapia e monoterapia)

PegIntron è indicato per il trattamento di pazienti adulti (di età uguale e superiore a 18 anni) affetti da ECC che siano positivi per l'RNA del virus dell'epatite C (HCV-RNA), inclusi pazienti con cirrosi compensata e/o co-infetti con HIV clinicamente stabile (vedere paragrafo 4.4).

PegIntron in associazione con ribavirina (duplice terapia) è indicato per il trattamento dell'infezione da ECC in pazienti adulti che non sono stati trattati in precedenza inclusi pazienti con co-infezione da HIV clinicamente stabile ed in pazienti adulti in cui un precedente trattamento di associazione con interferone alfa (pegilato o non pegilato) e ribavirina o la monoterapia con interferone alfa hanno fallito (vedere paragrafo 5.1).

L'interferone in monoterapia, incluso PegIntron, è indicato principalmente in caso di intolleranza o controindicazioni alla ribavirina.

Fare riferimento al RCP di ribavirina quando PegIntron è utilizzato in associazione con ribavirina.

Popolazione pediatrica (duplice terapia)

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

Quando si decide di non rinviare il trattamento fino all'età adulta, è importante considerare che la terapia di associazione ha indotto una inibizione della crescita che in alcuni pazienti può essere irreversibile. La decisione di trattare deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento al RCP di ribavirina capsule e soluzione orale quando PegIntron è utilizzato in associazione con ribavirina.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato e monitorato solo da un medico esperto nel trattamento di pazienti affetti da epatite C.

Posologia

PegIntron deve essere somministrato come iniezione sottocutanea una volta alla settimana. La dose da somministrare negli adulti dipende se PegIntron è usato in terapia di associazione (duplice terapia o triplice terapia) o come monoterapia.

Terapia di associazione con PegIntron (duplice terapia o triplice terapia)

Duplice terapia (PegIntron con ribavirina): si applica a tutti gli adulti ed ai pazienti pediatrici di età uguale e superiore a 3 anni.

Tripla terapia (PegIntron con ribavirina e boceprevir): si applica ai pazienti adulti con ECC di genotipo 1.

Adulti – Dose da somministrare

PegIntron 1,5 microgrammi/kg/settimana in associazione a ribavirina capsule.

La dose di 1,5 µg/kg di PegIntron da usare in associazione a ribavirina può essere erogata in base alle categorie di peso con le confezioni di PegIntron come indicato nella **Tabella 1**. Ribavirina capsule va assunta oralmente ogni giorno in due dosi separate durante i pasti (mattino e sera).

Tabella 1 Dose per la terapia di associazione*

Peso corporeo (kg)	PegIntron		Ribavirina capsule	
	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Somministrare una volta alla settimana (ml)	Dose totale giornaliera di ribavirina (mg)	Numero di capsule (200 mg)
< 40	50	0,5	800	4 ^a
40-50	80	0,4	800	4 ^a
51-64	80	0,5	800	4 ^a
65-75	100	0,5	1.000	5 ^b
76-80	120	0,5	1.000	5 ^b
81-85	120	0,5	1.200	6 ^c
86-105	150	0,5	1.200	6 ^c
> 105	150	0,5	1.400	7 ^d

a: 2 al mattino, 2 alla sera

b: 2 al mattino, 3 alla sera

c: 3 al mattino, 3 alla sera

d: 3 al mattino, 4 alla sera

* Fare riferimento al RCP di boceprevir per i dettagli sulla dose di boceprevir da somministrarsi nella triplice terapia.

Adulti – Durata del trattamento – Pazienti mai trattati in precedenza

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplice terapia: predittività della risposta virologica sostenuta - I pazienti infetti con il virus genotipo 1 che falliscono nel raggiungere un HCV-RNA non rilevabile o nel dimostrare un'adeguata risposta virologica alla settimana 4 o 12, hanno una scarsissima probabilità di ottenere una risposta virologica sostenuta e devono essere valutati per l'interruzione (vedere anche paragrafo 5.1).

- **Genotipo 1:**
 - Nei pazienti che hanno HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di terapia, il trattamento deve essere continuato per un periodo di altri nove mesi (quindi per un totale di 48 settimane).
 - Pazienti con livelli di HCV-RNA rilevabili ma con una diminuzione ≥ 2 log rispetto al basale alla settimana 12 di trattamento devono essere rivalutati alla settimana 24 di trattamento, e se l'HCV-RNA non è rilevabile, devono continuare l'intero ciclo di terapia (cioè, un totale di 48 settimane). Comunque, se l'HCV-RNA è ancora rilevabile alla settimana 24 di trattamento, deve essere considerata l'interruzione del trattamento.
 - In un sottogruppo di pazienti con genotipo 1 e con bassa carica virale (< 600.000 UI/ml) che sono diventati negativi per HCV-RNA alla settimana 4 di trattamento e sono rimasti negativi per HCV-RNA alla settimana 24, il trattamento può essere interrotto dopo 24 settimane oppure essere proseguito per ulteriori 24 settimane (cioè durata totale del trattamento di 48 settimane). Comunque, un trattamento della durata totale di 24 settimane può essere associato ad un più alto rischio di recidiva rispetto a un trattamento della durata di 48 settimane (vedere paragrafo 5.1).
- **Genotipi 2 o 3:**

Si raccomanda di trattare con duplice terapia tutti i pazienti per 24 settimane, tranne i pazienti co-infettati con HCV/HIV che richiedono 48 settimane di trattamento.
- **Genotipo 4:**

In generale, i pazienti infetti con genotipo 4 sono considerati più difficili da trattare e gli scarsi

dati degli studi (n=66) indicano che sono compatibili con la durata del trattamento con duplice terapia indicata per il genotipo 1.

Adulti – Durata del trattamento - Co-infezione da HCV/HIV

Duplica terapia : la durata del trattamento raccomandata per i pazienti co-infettati con HCV/HIV è di 48 settimane con duplice terapia, indipendentemente dal genotipo.

Predittività della risposta e della non-risposta nella co-infezione da HCV/HIV - Una risposta virologica precoce entro la settimana 12, definita come una diminuzione della carica virale di 2 log o livelli non rilevabili di HCV-RNA, si è dimostrata predittiva per una risposta sostenuta. Il valore predittivo negativo per una risposta sostenuta nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con PegIntron in associazione con ribavirina è stato 99 % (67/68; Studio 1) (vedere paragrafo 5.1). Un valore predittivo positivo del 50 % (52/104; Studio 1) è stato osservato nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con la duplice terapia.

Adulti – Durata del trattamento – Ritrattamento

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplica terapia: predittività della risposta virologica sostenuta - Tutti i pazienti, indipendentemente dal genotipo, che hanno evidenziato un HCV-RNA sotto i limiti di rilevabilità alla settimana 12, devono ricevere 48 settimane di duplice terapia. I pazienti ritrattati che non hanno ottenuto una risposta virologica alla settimana 12 (cioè HCV-RNA inferiore ai limiti di rilevabilità), difficilmente ottengono una risposta virologica sostenuta dopo 48 settimane di terapia (vedere anche paragrafo 5.1). Una durata del ritrattamento superiore alle 48 settimane con la terapia di associazione interferone alfa-2b pegilato e ribavirina non è stata studiata in pazienti *non responder* con genotipo 1.

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) – Dose da somministrare

Il dosaggio per pazienti bambini di età uguale e superiore a 3 anni e adolescenti è determinato in base alla superficie corporea per PegIntron e al peso corporeo per ribavirina. La dose raccomandata di PegIntron è 60 µg/m²/settimana per via sottocutanea in associazione con ribavirina 15 mg/kg/giorno per via orale in due dosi separate da assumere con il cibo (mattino e sera).

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) – Durata del trattamento

- Genotipo 1:
La durata raccomandata del trattamento con duplice terapia è di 1 anno. Dai dati clinici estrapolati sulla terapia di associazione con interferone standard nei pazienti pediatrici (valore predittivo negativo 96 % per interferone alfa-2b/ribavirina), i pazienti che non hanno evidenziato una risposta virologica a 12 settimane molto difficilmente hanno poi evidenziato una risposta virologica sostenuta. Pertanto, si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono PegIntron/ribavirina in associazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito < 2 log₁₀ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.
- Genotipo 2 o 3:
La durata raccomandata del trattamento con duplice terapia è di 24 settimane.
- Genotipo 4:
Solo 5 bambini e adolescenti con Genotipo 4 sono stati trattati nello studio clinico con PegIntron/ribavirina. La durata raccomandata del trattamento con duplice terapia è di un anno. Si raccomanda che i pazienti bambini e adolescenti che ricevono PegIntron/ribavirina in associazione interrompano la terapia se alla settimana 12 il loro HCV-RNA è diminuito < 2 log₁₀ in confronto al pretrattamento, o se hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 24 di trattamento.

PegIntron in monoterapia – Adulti

Dose da somministrare

In monoterapia il regime posologico di PegIntron è di 0,5 o 1,0 µg/kg/settimana. La più piccola confezione disponibile di PegIntron è 50 µg/0,5 ml; quindi per i pazienti a cui sono stati prescritti 0,5 µg/kg/settimana, le dosi devono essere aggiustate in base al volume come indicato nella **Tabella 2**. Per la dose di 1,0 µg/kg, possono essere fatti analoghi aggiustamenti del volume o possono essere

usate confezioni alternate come indicato nella **Tabella 2**. PegIntron in monoterapia non è stato studiato nei pazienti co-infettati con HCV/HIV.

Tabella 2 Dosi in monoterapia

Peso corporeo (kg)	0,5 µg/kg		1,0 µg/kg	
	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Somministrare una volta alla settimana (ml)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Somministrare una volta alla settimana (ml)
30-35	50*	0,15	80	0,2
36-45	50	0,2	50	0,4
46-56	50	0,25	50	0,5
57-72	80	0,2	80	0,4
73-88	50	0,4	80	0,5
89-106	50	0,5	100	0,5
107-120**	80	0,4	120	0,5

L'erogazione minima della penna è 0,2 ml.

* Occorre usare il flaconcino.

** Per pazienti > 120 kg, la dose di PegIntron deve essere calcolata sulla base del peso individuale del paziente. Questo può richiedere combinazioni di vari dosaggi e volumi di PegIntron.

Durata del trattamento

Per i pazienti che hanno evidenziato una risposta virologica alla settimana 12, il trattamento deve essere continuato per un periodo di almeno altri tre mesi (quindi, un totale di sei mesi). La decisione di prolungare la terapia per un anno deve essere basata su fattori prognostici (es. genotipo, età > 40 anni, sesso maschile, fibrosi periportale).

Aggiustamento posologico per tutti i pazienti (monoterapia e terapia di associazione)

Se durante il trattamento con PegIntron in monoterapia o in terapia di associazione insorgono gravi reazioni avverse o anomalie dei valori di laboratorio, i dosaggi di PegIntron e/o ribavirina devono essere modificati, come necessario, fino a risoluzione delle reazioni avverse. Non è raccomandata una riduzione della dose di boceprevir. Boceprevir non deve essere somministrato in assenza di PegIntron e ribavirina. Poiché l'aderenza alla terapia può essere importante per il suo esito, la dose da assumere di PegIntron e ribavirina deve essere più vicina possibile a quella standard raccomandata. Nel corso degli studi clinici sono state sviluppate delle linee guida per l'aggiustamento posologico.

Linee guida per la riduzione della dose nella terapia di associazione

Tabella 2a Linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione sulla base dei parametri di laboratorio

Valori di laboratorio	Ridurre solo la dose giornaliera di ribavirina (vedi nota 1) se:	Ridurre solo la dose di PegIntron (vedi nota 2) se:	Sospendere la terapia di associazione se:
Emoglobina	≥ 8,5 g/dl, e < 10 g/dl	-	< 8,5 g/dl
Adulti: Emoglobina in Pazienti con anamnesi di malattia cardiaca stabile Bambini e adolescenti: non applicabile	Diminuzione dell'emoglobina ≥ 2 g/dl durante un qualsiasi periodo di 4 settimane di trattamento (riduzione permanente della dose)		< 12 g/dl dopo 4 settimane di riduzione della dose
Leucociti	-	≥ 1,0 x 10 ⁹ /l, e	< 1,0 x 10 ⁹ /l

		< 1,5 x 10 ⁹ /l	
Neutrofili	-	≥ 0,5 x 10 ⁹ /l, e < 0,75 x 10 ⁹ /l	< 0,5 x 10 ⁹ /l
Piastrine	-	≥ 25 x 10 ⁹ /l, e < 50 x 10 ⁹ /l (adulti) ≥ 50 x 10 ⁹ /l, e < 70 x 10 ⁹ /l (bambini e adolescenti)	< 25 x 10 ⁹ /l (adulti) < 50 x 10 ⁹ /l (bambini e adolescenti)
Bilirubina diretta	-	-	2,5 x ULN*
Bilirubina indiretta	> 5 mg/dl	-	> 4 mg/dl (per > 4 settimane)
Creatinina sierica	-	-	> 2,0 mg/dl
Clearance della creatinina	-	-	Interrompere ribavirina con una ClCr < 50 ml/minuto
Alanina aminotransferasi (ALT) o Aspartato amino transferasi (AST)	-	-	2 x basale e > 10 x ULN* 2 x basale e > 10 x ULN*

* Limite superiore del valore normale

Nota 1: Nei pazienti adulti la 1^a riduzione della dose di ribavirina è di 200 mg/giorno (eccetto i pazienti che ricevono 1.400 mg, per i quali la riduzione della dose deve essere di 400 mg/giorno). Se necessario, effettuare una 2^a riduzione della dose di ulteriori 200 mg/giorno. I pazienti nei quali la dose di ribavirina è ridotta a 600 mg al giorno ricevono 1 capsula da 200 mg al mattino e 2 capsule da 200 mg alla sera.

Nei bambini e negli adolescenti la 1^a riduzione della dose di ribavirina è a 12 mg/kg/die, la 2^a riduzione di ribavirina è a 8 mg/kg/die.

Nota 2: Nei pazienti adulti la 1^a riduzione della dose di PegIntron è di 1 µg/kg/settimana. Se necessario, una 2^a riduzione della dose di PegIntron è a 0,5 µg/kg/settimana. Per i pazienti in monoterapia con PegIntron: riferirsi alle linee guida per la riduzione della dose in monoterapia al paragrafo riduzione della dose.

Nei bambini e negli adolescenti la 1^a riduzione della dose di PegIntron è a 40 µg/m²/settimana, la 2^a riduzione di PegIntron è a 20 µg/m²/settimana.

La riduzione della dose di PegIntron negli adulti può essere realizzata riducendo il volume prescritto o utilizzando una confezione a dosaggio più basso come indicato nella **Tabella 2b**. La riduzione della dose di PegIntron nei bambini e negli adolescenti è realizzata modificando la dose raccomandata in un processo a due fasi a partire dalla dose iniziale di 60 µg/m²/settimana, a 40 µg/m²/settimana, poi se necessario 20 µg/m²/settimana.

Tabella 2b Due fasi di riduzione della dose di PegIntron nella terapia di associazione negli adulti

Prima riduzione della dose a PegIntron 1 µg/kg				Seconda riduzione della dose a PegIntron 0,5 µg/kg			
Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantità di PegIntron da somministrare (µg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)	Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantità di PegIntron da somministrare (µg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
< 40	50	35	0,35	< 40	50	20	0,2
40 – 50	120	48	0,2	40 – 50	50	25	0,25
51 – 64	80	56	0,35	51 – 64	80	32	0,2
65 – 75	100	70	0,35	65 – 75	50	35	0,35
76 – 85	80	80	0,5	76 – 85	120	48	0,2
86 – 105	120	96	0,4	86 – 105	50	50	0,5
> 105	150	105	0,35	> 105	80	64	0,4

Linee guida per la riduzione della dose di PegIntron in monoterapia negli adulti

Le linee guida per l'aggiustamento della dose per i pazienti adulti trattati con PegIntron in monoterapia sono indicate nella **Tabella 3a**.

Tabella 3a Linee guida per l'aggiustamento posologico di PegIntron in monoterapia negli adulti basate sui parametri di laboratorio

Valori di laboratorio	Ridurre la dose di PegIntron della metà se:	Sospendere la terapia con PegIntron se:
Neutrofili	$\geq 0,5 \times 10^9/l$, e $< 0,75 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Piastrine	$\geq 25 \times 10^9/l$, e $< 50 \times 10^9/l$	$< 25 \times 10^9/l$

Per i pazienti adulti trattati con 0,5 µg/kg di PegIntron in monoterapia, la riduzione della dose può essere realizzata riducendo il volume prescritto della metà come indicato nella **Tabella 3b**.

Tabella 3b Riduzione della dose di PegIntron (0,25 µg/kg) per il regime posologico di 0,5 µg/kg in monoterapia negli adulti

Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron (µg/0,5 ml)	Quantità di PegIntron da somministrare (µg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
30-35	50*	8	0,08
36-45	50*	10	0,1
46-56	50*	13	0,13
57-72	80*	16	0,1

Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Quantità di PegIntron da somministrare (μg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
73-88	50	20	0,2
89-106	50	25	0,25
107-120**	80	32	0,2

L'erogazione minima della penna è 0,2 ml.

* Occorre usare il flaconcino.

** Per pazienti > 120 kg, la dose di PegIntron deve essere calcolata sulla base del peso individuale del paziente. Questo può richiedere combinazioni di vari dosaggi e volumi di PegIntron.

Per i pazienti adulti trattati con 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ di PegIntron in monoterapia, la riduzione della dose può essere realizzata riducendo il volume prescritto della metà o utilizzando una confezione a più basso dosaggio come indicato nella **Tabella 3c**.

Tabella 3c Riduzione della dose di PegIntron (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) per il regime posologico di 1,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ in monoterapia negli adulti

Peso corporeo (kg)	Confezione di PegIntron ($\mu\text{g}/0,5 \text{ ml}$)	Quantità di PegIntron da somministrare (μg)	Volume di PegIntron da somministrare (ml)
30-35	50*	15	0,15
36-45	50	20	0,20
46-56	50	25	0,25
57-72	80	32	0,2
73-88	50	40	0,4
89-106	50	50	0,5
107-120**	80	64	0,4

L'erogazione minima della penna è 0,2 ml.

* Occorre usare il flaconcino.

** Per pazienti > 120 kg, la dose di PegIntron deve essere calcolata sulla base del peso individuale del paziente. Questo può richiedere combinazioni di vari dosaggi e volumi di PegIntron.

Popolazioni speciali

Danno renale

Monoterapia

PegIntron deve essere usato con cautela nei pazienti con danno renale moderato o grave. Nei pazienti con moderata disfunzione renale (clearance della creatinina 30-50 ml/minuto), la dose iniziale di PegIntron deve essere ridotta del 25 %. I pazienti con disfunzione renale grave (clearance della creatinina 15-29 ml/minuto) devono ricevere una dose iniziale di PegIntron ridotta del 50 %. Non sono disponibili dati sull'uso di PegIntron in pazienti con una clearance della creatinina < 15 ml/minuto (vedere paragrafo 5.2). I pazienti con grave danno renale, compresi quelli in emodialisi, devono essere strettamente monitorati. Se la funzionalità renale diminuisce durante il trattamento, la terapia con PegIntron deve essere interrotta.

Terapia di associazione

I pazienti con una clearance della creatinina < 50 ml/minuto non devono essere trattati con PegIntron in associazione a ribavirina (vedere RCP di ribavirina). I pazienti con compromissione della funzionalità renale devono essere più attentamente osservati per quanto riguarda l'insorgenza di anemia quando sono trattati in terapia di associazione.

Compromissione epatica

La sicurezza e l'efficacia di PegIntron non è stata valutata in pazienti con disfunzione epatica grave, pertanto PegIntron non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Anziani (età ≥ 65 anni)

Non sembrano esserci effetti correlati all'età sulla farmacocinetica di PegIntron. I risultati ottenuti in pazienti anziani trattati con una dose singola di PegIntron suggeriscono che non sia necessario un aggiustamento posologico di PegIntron a causa dell'età (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

PegIntron può essere usato in associazione con ribavirina in pazienti pediatrici a partire dai 3 anni di età e più.

Modo di somministrazione

PegIntron deve essere somministrato come una iniezione sottocutanea. Per informazioni particolari sulla manipolazione vedere paragrafo 6.6. I pazienti possono eseguire da soli l'iniezione di PegIntron se il medico lo ritiene opportuno e con follow-up medico come necessario.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad un qualsiasi interferone o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1;
- Un'anamnesi di grave malattia cardiaca preesistente, inclusa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4);
- Condizioni cliniche gravi e debilitanti;
- Epatite autoimmune o anamnesi di malattia autoimmune;
- Disfunzione epatica grave o cirrosi scompensata del fegato;
- Patologia tiroidea preesistente in mancanza di un suo controllo con la terapia convenzionale;
- Epilessia e/o funzionalità del sistema nervoso centrale (SNC) compromessa;
- Nei pazienti con HCV/HIV con cirrosi e un punteggio Child-Pugh ≥ 6 ;
- Associazione di PegIntron con telbivudina.

Popolazione pediatrica

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

Terapia di associazione

Se PegIntron deve essere somministrato in terapia di associazione in pazienti con epatite C cronica, vedere anche il RCP di ribavirina e di boceprevir.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentativo di suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con PegIntron, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. 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 un'adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con PegIntron, e che il paziente sia seguito, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi

Se il trattamento con peginterferone 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 un'appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di PegIntron è controindicato nei bambini e negli adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi (vedere paragrafo 4.3). Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con interferone alfa-2b in associazione a ribavirina, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto ai 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).

Pazienti con uso/abuso di sostanze

Pazienti con infezione 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 delle dipendenze 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.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti)

Durante la terapia fino a 48 settimane in pazienti di età compresa tra 3 e 17 anni, la perdita di peso e l'inibizione della crescita erano tra gli eventi comuni. I dati a lungo termine disponibili in bambini trattati con la terapia di associazione interferone pegilato/ribavirina sono indicativi di ritardo sostanziale della crescita. Il trentadue percento (30/94) dei soggetti 5 anni dopo il completamento della terapia ha mostrato un decremento percentile in altezza per età > 15 percentile (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Valutazione caso per caso del beneficio/rischio nei bambini

Il beneficio atteso del trattamento deve essere valutato attentamente 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 associazione ha indotto inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura.
- Questo rischio deve essere attentamente valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino come evidenza di progressione di malattia (principalmente fibrosi), comorbidità che possono influenzare negativamente la progressione della malattia (come la coinfezione HIV) o come i fattori prognostici di risposta (genotipo HCV e carica virale).

Quando possibile il bambino deve essere trattato dopo la pubertà al fine di ridurre il rischio di inibizione della crescita. Sebbene i dati siano limitati, non è stata notata alcuna evidenza di effetti a lungo termine sulla maturazione sessuale nello studio osservazionale di follow-up di 5 anni.

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 per indicazioni oncologiche. Mentre questi effetti sono generalmente reversibili, in alcuni pazienti la completa risoluzione ha richiesto fino a tre settimane. Molto raramente, si sono verificate crisi convulsive con alti dosaggi di interferone alfa.

Tutti i pazienti selezionati con epatite C cronica 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.

Ipersensibilità acuta

Raramente sono state osservate reazioni di ipersensibilità acuta (quali orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi) durante la terapia con interferone alfa-2b. Qualora si sviluppasse tale reazione durante la terapia con PegIntron, interrompere immediatamente il trattamento ed istituire una adeguata terapia medica. *Rash* cutanei transitori non necessitano dell'interruzione del trattamento.

Sistema cardiovascolare

Come con interferone alfa-2b, i pazienti adulti con anamnesi di scompenso cardiaco congestizio, infarto miocardico e/o con aritmie pregresse o in atto, trattati con PegIntron devono essere

attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti anomalie cardiache si raccomandano 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 della terapia con PegIntron. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Insufficienza epatica

PegIntron aumenta il rischio di scompenso epatico e di morte nei pazienti con cirrosi. Come nel caso di tutti gli interferoni, sospendere il trattamento con PegIntron in pazienti che sviluppano un prolungamento dei marcatori della coagulazione che può essere indicativo di scompenso della funzionalità epatica. Gli enzimi epatici e la funzionalità epatica devono essere attentamente monitorati nei pazienti cirrotici.

Piressia

La comparsa di piressia può essere correlata alla sindrome di tipo influenzale molto spesso osservata durante la terapia con l'interferone; in presenza di piressia persistente devono essere escluse altre cause.

Idratazione

I pazienti in trattamento con PegIntron devono essere mantenuti in buone condizioni di idratazione, essendosi osservati alcuni casi di ipotensione dovuta a deplezione di liquidi in alcuni pazienti trattati con interferoni alfa. Può essere necessario l'apporto sostitutivo di liquidi.

Alterazioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa. 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. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Malattie autoimmuni

Nel corso del trattamento con alfa interferoni è stata segnalata la possibilità dello sviluppo di auto-anticorpi e patologie autoimmuni. Pazienti predisposti allo sviluppo di patologie auto-immuni possono essere esposti ad un rischio più elevato. Pazienti con segni o sintomi compatibili con patologie auto-immuni devono essere valutati attentamente e deve essere rivalutato il rischio-beneficio di continuare la terapia con interferone (vedere anche paragrafo 4.4 Alterazioni tiroidee e paragrafo 4.8). In pazienti con epatite C cronica 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).

Alterazioni oculari

Disturbi oftalmici, inclusi emorragie retiniche, essudati retinici, distacco sieroso della retina e occlusione arteriosa o venosa retinica sono stati raramente osservati dopo trattamento con interferoni alfa (vedere paragrafo 4.8). Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita oculistica di base. Ogni paziente che segnali sintomi a livello oculare, inclusa diminuzione dell'acuità visiva o del campo visivo, deve essere sottoposto ad una pronta e completa visita oculistica. Si raccomandano periodiche visite oculistiche durante la terapia con PegIntron, in particolare nei pazienti con patologie che possono essere associate a retinopatia, come diabete mellito o ipertensione. Nei pazienti che sviluppano peggioramento o nuovi disturbi oftalmici, deve essere considerata l'interruzione del trattamento con PegIntron.

Alterazioni tiroidee

In rari casi, pazienti adulti trattati con interferone alfa per epatite C cronica hanno manifestato alterazioni tiroidee di tipo sia ipo- che ipertiroideo. Approssimativamente il 21 % dei bambini trattati con PegIntron/ribavirina terapia di associazione ha sviluppato incremento dell'ormone stimolatore della tiroide (TSH). Circa un altro 2 % ha mostrato un decremento transitorio al di sotto del limite normale inferiore. Prima dell'inizio della terapia con PegIntron, devono essere valutati i livelli di TSH e ogni anomalia tiroidea osservata in quel momento deve essere trattata con terapia convenzionale. Se nel corso della terapia 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 PegIntron può essere continuato se i livelli di TSH possono essere mantenuti entro i limiti dei valori normali con adeguata terapia. I bambini e gli adolescenti devono essere valutati ogni 3 mesi per la ricerca di disfunzioni tiroidee (ad esempio TSH).

Disturbi metabolici

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

Co-infezione HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica

I pazienti co-infettati 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 PegIntron e ribavirina alla terapia HAART (vedere RCP di ribavirina).

Scompenso epatico in pazienti co-infettati con HCV/HIV con cirrosi avanzata

I pazienti co-infettati 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. Altri fattori basali nei pazienti co-infettati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione plasmatica di bilirubina. I pazienti co-infettati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere attentamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Alterazioni ematologiche in pazienti co-infettati con HCV/HIV

I pazienti co-infettati con HCV/HIV in trattamento con peginterferone alfa-2b/ribavirina e HAART potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare alterazioni ematologiche (come neutropenia, trombocitopenia e anemia) rispetto ai pazienti infettati solo da HCV. Sebbene la maggior parte di queste potrebbe essere risolta con una riduzione di dose, in questa popolazione di pazienti deve essere garantito uno stretto monitoraggio dei parametri ematologici (vedere paragrafo 4.2 e più sotto "Esami di laboratorio" e il paragrafo 4.8).

I pazienti trattati con la terapia di associazione PegIntron e ribavirina e zidovudina presentano un rischio maggiore di sviluppare anemia, pertanto l'uso concomitante della terapia di associazione e zidovudina non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

Pazienti con bassa conta CD4

In pazienti co-infettati con HCV/HIV, sono disponibili limitati dati di efficacia e sicurezza (N = 25) in soggetti con conta CD4 inferiore a 200 cell/μl. Per questo motivo è necessaria cautela nel trattamento dei pazienti con bassa conta CD4.

Fare riferimento al RCP relativo ai medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con PegIntron e ribavirina.

Co-infezione HCV/HBV

Casi di riattivazione dell'epatite B (alcuni dei quali con conseguenze severe) sono stati riportati in pazienti con co-infezione da virus dell'epatite B e C trattati con interferone. La frequenza di tale

riattivazione sembra essere bassa.

Tutti i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'epatite B prima di iniziare il trattamento con interferone per l'epatite C; i pazienti con co-infezione da epatite B e C devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Disturbi dentali e periodontali

In pazienti che hanno ricevuto una terapia di associazione con PegIntron 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 PegIntron 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. Qualora si verificasse questa reazione, si deve consigliare ai pazienti di sciacquare accuratamente la bocca subito dopo.

Pazienti che ricevono trapianto d'organo

La tollerabilità e l'efficacia di PegIntron da solo o in associazione con ribavirina per il trattamento dell'epatite C in pazienti che abbiano ricevuto un trapianto di fegato o di altri organi non sono state studiate. Dati preliminari indicano che la terapia con interferone alfa può essere associata ad un incremento percentuale del rigetto di rene trapiantato. È stato inoltre osservato il rigetto di fegato trapiantato.

Altro

A causa di segnalazioni riguardo l'esacerbazione di psoriasi preesistente e di sarcoidosi con interferone alfa, l'impiego di PegIntron nei pazienti con psoriasi o con sarcoidosi è consigliato solo se il beneficio potenziale ne giustifica il potenziale rischio.

Esami di laboratorio

Prima dell'inizio della terapia devono essere effettuati in tutti i pazienti gli esami ematologici ed ematochimici standard ed un test di funzionalità tiroidea. I valori basali accettabili che possono essere considerati come una linea guida prima dell'inizio della terapia con PegIntron sono:

- Piastrine $\geq 100.000/\text{mm}^3$
- Neutrofili $\geq 1.500/\text{mm}^3$
- Livelli di TSH nei limiti normali

Le valutazioni di laboratorio devono essere eseguite alle settimane 2 e 4 di trattamento e in seguito periodicamente, se clinicamente indicato. HCV-RNA deve essere misurato periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Monoterapia di mantenimento a lungo termine

In uno studio clinico è stato dimostrato che peginterferone alfa-2b a bassa dose (0,5 µg/kg/settimana) non è efficace in monoterapia di mantenimento a lungo termine (per una durata media di 2,5 anni) per la prevenzione della progressione della malattia nei *non responder* con cirrosi compensata. Non è stato osservato alcun effetto statisticamente significativo sul tempo di sviluppo del primo evento clinico (scompenso epatico, carcinoma epatocellulare, morte e/o trapianto di fegato), rispetto all'assenza di trattamento. PegIntron pertanto non deve essere utilizzato come monoterapia di mantenimento a lungo termine.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di PegIntron

I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 0,7 ml, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Telbivudina

Uno studio clinico sull'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 della epatite B cronica non sono state dimostrate. Pertanto, l'associazione di PegIntron con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Metadone

Nei pazienti con epatite C cronica in trattamento stabile di mantenimento con metadone e mai trattati con peginterferone alfa-2b, l'aggiunta di 1,5 microgrammi/kg alla settimana di PegIntron per via sottocutanea per quattro settimane, ha aumentato l'AUC di R-metadone di circa il 15 % (95 % IC per un rapporto stimato di AUC di 103 – 128 %). La rilevanza clinica di questi risultati non è conosciuta; tuttavia i pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di un aumentato effetto sedativo oltre a depressione respiratoria. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc deve essere preso in considerazione in particolare nei pazienti trattati con alte dosi di metadone.

Effetto di peginterferone alfa-2b sui medicinali co-somministrati

L'interazione potenziale di peginterferone alfa-2b (PegIntron) sui substrati degli enzimi metabolici è stata valutata in 3 studi di farmacologia clinica a dose multipla. In questi studi, gli effetti di regimi a dosi multiple di peginterferone alfa-2b (PegIntron) sono stati studiati in soggetti con epatite C (1,5 mcg/settimana) o in soggetti sani (1 mcg/settimana o 3 mcg/settimana) (**Tabella 4**). Non è stata osservata un'interazione farmacocinetica clinicamente significativa tra peginterferone alfa-2b (PegIntron) e tolbutamide, midazolam o dapsone; pertanto, non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio quando peginterferone alfa-2b (PegIntron) viene somministrato con medicinali metabolizzati da CYP2C9, CYP3A4 e N-acetiltransferasi. La somministrazione concomitante di peginterferone alfa-2b (PegIntron) con caffeina o desipramina ha aumentato modestamente l'esposizione di caffeina e desipramina. Quando ai pazienti viene somministrato PegIntron con medicinali metabolizzati da CYP1A2 o CYP2D6, l'entità della diminuzione dell'attività del citocromo P450 è improbabile che abbia un impatto clinico, eccetto con i medicinali che hanno un ristretto margine terapeutico (**Tabella 5**).

Tabella 4 Effetto di peginterferone alfa-2b sui medicinali co-somministrati

Medicinale co-somministrato	Dose di peginterferone alfa-2b	Popolazione in studio	Rapporto della media geometrica (Rapporto con/senza peginterferone alfa-2b)	
			AUC (IC al 90%)	C _{max} (IC al 90%)
Caffeina (substrato del CYP1A2)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=22)	1,39 (1,27, 1,51)	1,02 (0,95, 1,09)
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	1,18 (1,07, 1,31)	1,12 (1,05, 1,19)
	3 mcg/kg/settimana (2 settimane)	Soggetti sani (N=13)	1,36 (1,25, 1,49)	1,16 (1,10, 1,24)
Tolbutamide (substrato del CYP2C9)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=22)	1,1# (0,94, 1,28)	NA
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	0,90# (0,81, 1,00)	NA
	3 mcg/kg/settimana	Soggetti sani (N=13)	0,95	0,99

	(2 settimane)		(0,89, 1,01)	(0,92, 1,07)
Destrometorfano bromidrato (substrato del CYP2D6 e del CYP3A)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=22)	0,96## (0,73, 1,26)	NA
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	2,03# (1,55, 2,67)	NA
Desipramina (substrato del CYP2D6)	3 mcg/kg/settimana (2 settimane)	Soggetti sani (N=13)	1,30 (1,18, 1,43)	1,08 (1,00, 1,16)
Midazolam (substrato del CYP3A4)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=24)	1,07 (0,91, 1,25)	1,12 (0,94, 1,33)
	1 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti sani (N=24)	1,07 (0,99, 1,16)	1,33 (1,15, 1,53)
	3 mcg/kg/settimana (2 settimane)	Soggetti sani (N=13)	1,18 (1,06, 1,32)	1,24 (1,07, 1,43)
Dapsone (substrato della N-acetiltransferasi)	1,5 mcg/kg/settimana (4 settimane)	Soggetti con epatite C cronica (N=24)	1,05 (1,02, 1,08)	1,03 (1,00, 1,06)

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 48 ore

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 24 ore

Tabella 5 Precauzioni per la co-somministrazione (PegIntron deve essere somministrato con cautela quando viene co-somministrato con i seguenti medicinali)

Medicinali	Segni, sintomi e trattamento	Meccanismo e fattori di rischio
Teofillina	La co-somministrazione di teofillina con il prodotto (PegIntron) può aumentare le concentrazioni ematiche di teofillina. Si raccomanda attenzione nel corso della co-somministrazione di teofillina con il prodotto (PegIntron). Si deve fare riferimento ai fogli illustrativi della teofillina quando viene co-somministrata con il prodotto (PegIntron)	Il metabolismo della teofillina è soppresso dall'azione inibitoria del prodotto (PegIntron) sul CYP1A2.
Tioridazina	La co-somministrazione di tioridazina con il prodotto (PegIntron) può aumentare le concentrazioni ematiche di tioridazina. Si raccomanda attenzione nel corso della co-somministrazione di tioridazina con il prodotto (PegIntron). Si deve fare riferimento ai fogli illustrativi della tioridazina quando viene co-somministrata con il prodotto (PegIntron)	Il metabolismo della tioridazina è soppresso dall'azione inibitoria del prodotto (PegIntron) sul CYP2D6.
Teofillina, Antipirina, Warfarin	È stato segnalato un aumento delle concentrazioni ematiche di questi medicinali quando vengono somministrati in combinazione con altre preparazioni a base di interferone e pertanto si deve usare cautela.	Il metabolismo di altri medicinali nel fegato può essere soppresso.
Zidovudina	Quando viene somministrata in combinazione con altre preparazioni a base di interferone, l'effetto soppressivo sulla funzionalità del midollo osseo può essere rafforzato e può verificarsi un aggravamento della riduzione delle cellule del sangue come una diminuzione dei globuli bianchi.	Il meccanismo d'azione non è noto, ma si ritiene che entrambi i medicinali abbiano effetti depressivi sul midollo osseo.
Terapia immunosoppressiva	Quando viene somministrata in combinazione con altre preparazioni a base di interferone, l'effetto della terapia immunosoppressiva può essere attenuato nei pazienti sottoposti a trapianto (rene, midollo osseo, etc.).	Si ritiene che possono essere indotte reazioni di rigetto del trapianto.

In uno studio di farmacocinetica a dose multipla non sono state riscontrate interazioni farmacocinetiche fra PegIntron e ribavirina.

Co-infezione da HCV/HIV

Analoghi nucleosidici

L'uso di analoghi nucleosidici, in monoterapia o in associazione con altri nucleosidi, ha condotto ad acidosi lattica. Dal punto di vista farmacologico, *in vitro* la ribavirina aumenta i metaboliti fosforilati

dei nucleosidi purinici. Questa attività potrebbe potenziare il rischio di acidosi lattica indotta da analoghi nucleosidici delle purine (ad esempio didanosina o abacavir). La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. Sono stati riportati casi di tossicità mitocondriale, in particolare acidosi lattica e pancreatite, di cui alcuni fatali (vedere RCP di ribavirina).

Esacerbazione di anemia dovuta alla ribavirina è stata riportata quando nel regime terapeutico per il trattamento di infezione da HIV era compresa anche la zidovudina, sebbene l'esatto meccanismo sia ancora da chiarire. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Deve essere considerata la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime terapeutico antiretrovirale combinato (ART) già stabilito. Questo sarebbe particolarmente importante per quei pazienti con una storia conosciuta di anemia indotta da zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

L'uso di PegIntron è raccomandato nelle donne in età fertile solo quando sia adottato un efficace metodo contraccettivo durante il trattamento.

Terapia di associazione con ribavirina

Le pazienti o le partner di pazienti maschi che assumono PegIntron in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un 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 provenienti dall'uso dell'interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Interferone alfa-2b si è dimostrato induttore di aborto nei primati. Anche PegIntron potrebbe causare questo effetto.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. PegIntron deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio atteso giustifichi il potenziale rischio per il feto.

Terapia di associazione con ribavirina

La ribavirina causa gravi anomalie alla nascita se somministrata durante la gravidanza, perciò la terapia con ribavirina è controindicata in donne in gravidanza.

Allattamento

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

Fertilità

Non ci sono dati disponibili sugli effetti potenziali del trattamento con PegIntron sulla fertilità maschile o femminile.

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

È necessario informare i pazienti che manifestano affaticamento, sonnolenza o stato di confusione durante il trattamento con PegIntron, di evitare la guida o l'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Tripla terapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplice terapia e monoterapia

Riassunto del profilo di sicurezza

Le più comuni reazioni avverse negli adulti correlate al trattamento riportate nel corso degli studi clinici con PegIntron in associazione con ribavirina, riscontrate in più della metà dei soggetti in studio, sono state affaticamento, cefalea e reazione al sito di iniezione. Altre reazioni avverse riportate in più del 25 % dei soggetti comprendevano nausea, brividi, insonnia, anemia, ipertensione, mialgia, astenia, dolore, alopecia, anoressia, diminuzione del peso, depressione, rash e irritabilità. Le reazioni avverse riportate più frequentemente sono state per lo più di gravità da lieve a moderata e sono state gestite senza necessità di modificare le dosi o interrompere la terapia. Affaticamento, alopecia, prurito, nausea, anoressia, diminuzione del peso, irritabilità e insonnia si sono verificati in una percentuale notevolmente più bassa nei pazienti trattati con PegIntron in monoterapia rispetto a quelli trattati con la terapia di associazione (vedere **Tabella 6**).

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento sono state riportate negli adulti negli studi clinici o nel periodo successivo alla commercializzazione nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2b, compresi PegIntron in monoterapia o PegIntron/ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 6** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza 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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 6 Reazioni avverse riportate negli adulti nel corso degli studi clinici o nel periodo successivo alla commercializzazione nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2b, compresa la monoterapia con PegIntron o PegIntron + ribavirina

Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione virale*, faringite*
Comune:	Infezione batterica (inclusa sepsi), infezione fungina, influenza, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite, herpes simplex, sinusite, otite media, rinite
Non comune:	Infezione al sito di iniezione, infezione delle basse vie respiratorie
Non nota:	Riattivazione dell'epatite B in pazienti con co-infezione da HCV/HBV
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, neutropenia
Comune:	Anemia emolitica, leucopenia, trombocitopenia, linfadenopatia
Molto raro:	Anemia aplastica
Non nota:	Aplasia delle cellule della serie rossa
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Ipersensibilità al medicinale
Raro:	Sarcoidosi
Non nota:	Reazioni acute di ipersensibilità compresi angioedema, anafilassi e reazioni anafilattiche compreso shock anafilattico, porpora idiopatica trombocitopenica, porpora trombotica trombocitopenica, lupus eritematoso sistemico
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo, ipertiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Ipocalcemia, iperuricemia, disidratazione, aumento dell'appetito
Non comune:	Diabete mellito, ipertrigliceridemia
Raro:	Chetoacidosi diabetica
Disturbi psichiatrici	
Molto comune:	Depressione, ansia*, labilità emotiva*, concentrazione ridotta, insonnia
Comune:	Aggressione, agitazione, rabbia, umore alterato, comportamento anormale, nervosismo, disturbi del sonno, diminuzione della libido, apatia, sogni insoliti, pianto
Non comune:	Suicidio, tentativi di suicidio, ideazione suicidaria, psicosi, allucinazioni, attacchi di panico
Raro:	Disturbo bipolare
Non nota:	Ideazione omicida, mania
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea, capogiri
Comune:	Amnesia, diminuzione della memoria, sincope, emicrania, atassia, confusione, nevralgia, parestesia, ipoestesia, iperestesia, ipertonìa, sonnolenza, disturbi dell'attenzione, tremori, disgeusia
Non comune:	Neuropatia, neuropatia periferica
Raro:	Convulsione
Molto raro:	Emorragia cerebrovascolare, ischemia cerebrovascolare, encefalopatia
Non nota:	Paralisi facciale, mononeuropatie
Patologie dell'occhio	
Comune:	Disturbi visivi, visione offuscata, fotofobia, congiuntivite, irritazione agli occhi, disordine lacrimale, dolore agli occhi, occhio secco
Non comune:	Essudati retinici
Raro:	Perdita dell'acuità visiva o del campo visivo, emorragie retiniche, retinopatie, occlusione arteriosa o venosa retinica, nevrìte ottica, papilledema, edema maculare
Non nota:	Distacco sieroso della retina
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Diminuzione/perdita dell'udito, tinnito, vertigini
Non comune:	Dolore all'orecchio
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Non comune:	Infarto del miocardio
Raro:	Insufficienza cardiaca congestizia, cardiomiopatia, aritmia, pericardite
Molto raro:	Ischemia cardiaca
Non nota:	Effusione pericardica
Patologie vascolari	
Comune:	Ipotensione, ipertensione, vampate di calore
Raro:	Vasculiti
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Dispnea*, tosse*
Comune:	Disfonia, epistassi, disturbi respiratori, congestione del tratto respiratorio, congestione dei seni, congestione nasale, rinorrea, aumento della secrezione delle alte vie, dolore faringolaringeo

Molto raro:	Malattia polmonare interstiziale
Non nota:	Fibrosi polmonare, ipertensione arteriosa polmonare [#]
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Vomito [*] , nausea, dolore addominale, diarrea, secchezza della bocca [*]
Comune:	Dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, stomatite, ulcerazioni della bocca, glossodinia, sanguinamento gengivale, costipazione, flatulenza, emorroidi, cheilite, distensione addominale, gengivite, glossite, disturbi dentali
Non comune:	Pancreatite, dolore del cavo orale
Raro:	Colite ischemica
Molto raro:	Colite ulcerativa
Non nota:	Pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari	
Comune:	Iperbilirubinemia, epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito [*] , secchezza della pelle [*] , rash [*]
Comune:	Psoriasi, reazione di fotosensibilità, rash maculopapulare, dermatite, rash eritematoso, eczema, sudorazione notturna, iperidrosi, acne, foruncolosi, eritema, orticaria, alterazione della consistenza del capello, alterazioni alle unghie
Raro:	Sarcoidosi cutanea
Molto raro:	Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi tossica epidermica, eritema multiforme
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Mialgia, artralgia, dolore muscoloscheletrico
Comune:	Artrite, dolore alla schiena, spasmi muscolari, dolore alle estremità
Non comune:	Dolore alle ossa, debolezza muscolare
Raro:	Rabdomiolisi, miosite, artrite reumatoide
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Minzione frequente, poliuria, anomalie urinarie
Raro:	Danno renale, insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Comune:	Amenorrea, dolore al seno, menorragia, disturbi mestruali, disturbi ovarici, disturbi vaginali, disfunzione sessuale, prostatite, disfunzione erettile
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazione al sito di iniezione [*] , infiammazione al sito di iniezione, affaticamento, astenia, irritabilità, brividi, piressia, sintomi di tipo influenzale, dolore
Comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, dolore al sito di iniezione, malessere, edema facciale, edema periferico, sensazione di malessere, sete
Raro:	Necrosi al sito di iniezione
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale

*Queste reazioni avverse erano comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$) negli studi clinici in pazienti trattati con PegIntron in monoterapia.

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate negli adulti

La maggior parte dei casi di neutropenia e trombocitopenia è stata di grado lieve (grado 1 o 2 della scala WHO). Si sono verificati alcuni casi di neutropenia di maggiore gravità in pazienti trattati con le dosi raccomandate di PegIntron in associazione con ribavirina (grado 3 della scala WHO: 39 su 186 [21 %]; e grado 4 della scala WHO: 13 su 186 [7 %]).

In uno studio clinico, circa l'1,2 % dei pazienti trattati con PegIntron o con interferone alfa-2b in associazione alla ribavirina, ha riportato, durante il trattamento, eventi psichiatrici che li hanno messi in pericolo di vita. Questi eventi comprendevano pensieri suicidi e messa in atto degli stessi (vedere paragrafo 4.4).

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.

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.

Disturbi oftalmici che sono stati raramente osservati con interferoni alfa includono retinopatie (incluso edema maculare), emorragie retiniche, occlusione arteriosa o venosa retinica, essudati retinici, diminuzione dell'acuità visiva o del campo visivo, nevrite ottica e papilledema (vedere paragrafo 4.4).

È stata riportata con interferoni alfa una gran varietà di patologie autoimmuni e disturbi immuno-mediati, tra cui disturbi tiroidei, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide (nuova o aggravata), porpora trombocitopenica idiopatica e trombotica, vasculite, neuropatie comprendenti mononeuropatie e sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (vedere anche paragrafo 4.4).

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Riassunto del profilo di sicurezza

Nei pazienti co-infettati con HCV/HIV trattati con PegIntron in associazione con ribavirina, altri effetti indesiderati (non riportati nei pazienti mono-infettati) riportati negli studi più ampi, con una frequenza > 5 % sono stati: candidiasi orale (14 %), lipodistrofia acquisita (13 %), diminuzione dei linfociti CD4 (8 %), diminuzione dell'appetito (8 %), aumento della gamma-glutamilttransferasi (9 %), dolore alla schiena (5 %), aumento di amilasi nel sangue (6 %), aumento dell'acido lattico nel sangue (5 %), epatite citolitica (6 %), aumento della lipasi (6 %) e dolore agli arti (6 %).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità mitocondriale

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica sono state segnalate in pazienti HIV positivi che ricevevano un regime di NRTI e ribavirina associata per la co-infezione da HCV (vedere paragrafo 4.4).

Valori di laboratorio in pazienti co-infettati con HCV/HIV

Sebbene tossicità ematologiche come neutropenia, trombocitopenia e anemia si siano verificate più frequentemente nei pazienti co-infettati con HCV/HIV, la maggior parte di esse può essere risolta con una modifica della dose e raramente è stata necessaria una prematura interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Anomalie ematologiche sono state riportate più frequentemente in pazienti in trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina rispetto ai pazienti in trattamento con interferone alfa-2b in associazione con ribavirina. Nello Studio 1 (vedere paragrafo 5.1), una diminuzione dei livelli della conta assoluta dei neutrofili sotto 500 cell/mm^3 è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti e una diminuzione delle piastrine sotto $50.000/\text{mm}^3$ è stata osservata nel 4 % (8/194) dei pazienti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina. Anemia (emoglobina < 9,4 g/dl) è stata riportata nel 12 % (23/194) dei pazienti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina.

Diminuzione dei linfociti CD4

Il trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina è stato associato con una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ entro le prime 4 settimane senza una riduzione nella percentuale delle cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito di riduzione della dose o interruzione della terapia. L'uso di PegIntron in associazione con ribavirina non

ha avuto un evidente impatto negativo sul controllo della viremia HIV durante la terapia o il follow-up. Limitati dati di sicurezza (N = 25) sono disponibili nei pazienti co-infettati con conta delle cellule CD4+ < 200/μl (vedere paragrafo 4.4).

Fare riferimento al RCP relativo ai medicinali antiretrovirali che devono essere somministrati in concomitanza alla terapia HCV per conoscere e trattare la tossicità specifica di ciascun medicinale e il potenziale sovrapporsi di tossicità con PegIntron in associazione con ribavirina.

Popolazione pediatrica

Riassunto del profilo di sicurezza

In uno studio clinico condotto in 107 pazienti bambini e adolescenti (dai 3 ai 17 anni di età) trattati con la terapia di associazione PegIntron e ribavirina, modifiche del dosaggio sono state necessarie nel 25 % dei pazienti più comunemente a causa di anemia, neutropenia e perdita di peso. In generale il profilo degli eventi avversi nei bambini e adolescenti era simile a quello osservato negli adulti, anche se esiste una preoccupazione specifica per i bambini che riguarda l'inibizione della crescita. Durante la terapia di associazione fino a 48 settimane con PegIntron e ribavirina è stata osservata inibizione della crescita che in alcuni pazienti ha dato luogo ad una riduzione della statura (vedere paragrafo 4.4). La perdita di peso e l'inibizione della crescita sono risultate molto comuni durante il trattamento (alla fine del trattamento, il decremento medio rispetto al basale dei percentili di peso e altezza è stato di 15 percentili e 8 percentili rispettivamente), e la velocità di crescita è risultata inibita (< 3° percentile nel 70 % dei pazienti).

Alla fine della settimana 24 di follow-up dopo il trattamento, il decremento medio rispetto al basale nei percentili di peso e altezza è risultato ancora di 3 percentili e 7 percentili rispettivamente, e il 20 % dei bambini ha continuato ad avere inibizione della crescita (velocità di crescita < 3° percentile).

Novantaquattro dei 107 soggetti sono stati arruolati in uno studio di follow-up a lungo termine di 5 anni. Gli effetti sulla crescita sono stati minori in quei soggetti trattati per 24 settimane rispetto a quelli trattati per 48 settimane. Dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine tra i soggetti trattati per 24 o 48 settimane, il decremento percentile in altezza per età è stato rispettivamente di 1,3 e 9,0 percentili. Il ventiquattro per cento dei soggetti (11/46) trattato per 24 settimane e il 40 % dei soggetti (19/48) trattato per 48 settimane hanno avuto un decremento percentile in altezza per età > 15 dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni rispetto ai percentili basali pretrattamento. L'undici per cento dei soggetti (5/46) trattato per 24 settimane e il 13 % dei soggetti (6/48) trattato per 48 settimane hanno mostrato un decremento in altezza per età > 30 percentili dal pretrattamento basale alla fine del follow-up a lungo termine di 5 anni. Per quanto riguarda il peso, dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine, e il peso per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,3 e 5,5 percentili tra i soggetti trattati per 24 settimane o 48 settimane. Per quanto riguarda il BMI, dal pretrattamento alla fine del follow-up a lungo termine, e il BMI per età i percentili erano diminuiti rispettivamente di 1,8 e 7,5 percentili tra i soggetti trattati per 24 settimane o 48 settimane. La diminuzione percentile nell'altezza media ad 1 anno del periodo di follow-up a lungo termine è stata più marcata nei bambini in età prepuberale. La diminuzione di altezza, peso e BMI z-score osservata durante la fase di trattamento rispetto alla popolazione normale non è stata completamente recuperata alla fine del periodo di follow-up a lungo termine per i bambini trattati con 48 settimane di terapia (vedere paragrafo 4.4).

Nella fase di trattamento di questo studio le reazioni avverse più prevalenti in tutti i soggetti sono state piressia (80 %), mal di testa (62 %), neutropenia (33 %), stanchezza (30 %), anoressia (29 %) ed eritema al sito di iniezione (29 %). Solo 1 soggetto ha interrotto la terapia a seguito di una reazione avversa (trombocitopenia). La maggior parte delle reazioni avverse segnalate durante lo studio erano lievi o moderate. Gravi reazioni avverse sono state riportate nel 7 % (8/107) di tutti i soggetti e includevano dolore al sito di iniezione (1 %), dolore alle estremità (1 %), mal di testa (1 %), neutropenia (1 %) e piressia (4 %). Importanti reazioni avverse correlate al trattamento riportate in questa popolazione di pazienti sono state: nervosismo (8 %), aggressività (3 %), rabbia (2 %), umore depresso/depressione (4 %) e ipotiroidismo (3 %) e 5 soggetti sono stati trattati con levotiroxina per presenza di ipotiroidismo/TSH elevato.

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso dello studio clinico in pazienti bambini e adolescenti sono state riportate le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 7** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza (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 ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 7 Reazioni avverse riportate molto comunemente, comunemente e non comunemente nel corso dello studio clinico in pazienti bambini e adolescenti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezione fungina, influenza, herpes orale, otite media, faringite streptococcica, nasofaringite, sinusite
Non comune:	Polmonite, ascariasi, enterobiasi, herpes zoster, cellulite, infezione del tratto urinario, gastroenterite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Anemia, leucopenia, neutropenia
Comune:	Trombocitopenia, linfadenopatia
Patologie endocrine	
Comune:	Ipotiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia, diminuzione dell'appetito
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Ideazione suicidaria [§] , tentativo di suicidio [§] , depressione, aggressività, labilità affettiva, rabbia, agitazione, ansia, umore alterato, irrequietezza, nervosismo, insonnia
Non comune:	Comportamento anormale, umore depresso, disturbi emotivi, paura, incubo
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Mal di testa, capogiri
Comune:	Disgeusia, sincope, disturbi dell'attenzione, sonnolenza, scarsa qualità del sonno
Non comune:	Nevralgia, letargia, parestesia, ipoestesia, iperattività psicomotoria, tremore
Patologie dell'occhio	
Comune:	Dolore agli occhi
Non comune:	Emorragia congiuntivale, prurito oculare, cheratite, visione offuscata, fotofobia
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Vertigini
Patologie cardiache	
Comune:	Palpitazioni, tachicardia
Patologie vascolari	
Comune:	Vampate
Non comune:	Ipotensione, pallore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Tosse, epistassi, dolore laringofaringeo
Non comune:	Dispnea, fastidio nasale, rinorrea

Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Dolore addominale, dolore all'addome superiore, vomito, nausea
Comune:	Diarrea, stomatite aftosa, cheilosi, ulcerazione della bocca, disturbi di stomaco, dolore orale
Non comune:	Dispepsia, gengivite
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Epatomegalia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, pelle secca
Comune:	Prurito, <i>rash</i> , <i>rash</i> eritematoso, eczema, acne, eritema
Non comune:	Reazione di fotosensibilità, <i>rash</i> maculo-papulare, esfoliazione della pelle, disturbi della pigmentazione, dermatite atopica, scolorimento della pelle
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Mialgia, artralgia
Comune:	Dolore muscoloscheletrico, dolore alle estremità, dolore alla schiena
Non comune:	Contrattura muscolare, spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	
Non comune:	Proteinuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Femmine: Dismenorrea
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Eritema al sito di iniezione, affaticamento, piresia, rigidità, malattia simil-influenzale, astenia, dolore, malessere, irritabilità
Comune:	Reazione al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, <i>rash</i> al sito di iniezione, secchezza al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, sensazione di freddo
Non comune:	Dolore toracico, fastidio al torace, dolori facciali
Esami diagnostici	
Molto comune:	Diminuzione del tasso di crescita (diminuzione rispetto all'età dell'altezza e/o del peso)
Comune:	Aumento dei valori nel sangue dell'ormone stimolante la tiroide, aumentata tireoglobulina
Non comune:	Anticorpo anti-tiroide positivo
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Non comune:	Contusione

⁸effetto della classe dei prodotti contenenti interferoni-alfa – riportato con la terapia standard di interferone in pazienti adulti e pediatrici; riportato con PegIntron nei pazienti adulti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate nei bambini e negli adolescenti

Molte delle variazioni nei valori di laboratorio osservate negli studi clinici con PegIntron/ribavirina sono state lievi o moderate. Diminuzioni nei valori di emoglobina, globuli bianchi, piastrine, neutrofili e aumenti nei valori di bilirubina possono richiedere riduzioni della dose o interruzione permanente della terapia (vedere paragrafo 4.2). Anche se i cambiamenti nei valori di laboratorio sono stati osservati in alcuni pazienti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina nello studio clinico, entro poche settimane dal termine della terapia, i valori sono ritornati ai livelli basali.

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

Sono state riportate dosi fino a 10,5 volte la dose prescritta. La massima dose giornaliera riportata è 1.200 µg in un solo giorno. In generale, gli eventi avversi riscontrati nei casi di sovradosaggio di PegIntron sono compatibili con il profilo di sicurezza noto per PegIntron; tuttavia, la gravità degli eventi può essere incrementata. Metodi standard per aumentare l'eliminazione del medicinale, ad esempio la dialisi, non si sono dimostrati utili. Non è disponibile uno specifico antidoto per PegIntron; per questo motivo, nei casi di sovradosaggio sono raccomandati un trattamento dei sintomi e una stretta osservazione del paziente. Se disponibile, si consiglia ai medici prescrittori di consultare un centro anti veleni (CAV).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Immunostimolanti, Inteferoni, codice ATC: L03AB10.

Interferone alfa-2b ricombinante è coniugato tramite un legame covalente con monometossi polietilen glicole con un valore di sostituzione medio di 1 mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è circa 31.300 dalton dei quali la frazione proteica ne costituisce approssimativamente 19.300.

Meccanismo d'azione

Studi condotti sia *in vitro* che *in vivo* suggeriscono che l'attività biologica di PegIntron è dovuta alla molecola di interferone alfa-2b.

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. 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.

Una volta legatosi 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, inclusa l'inibizione della replicazione virale nelle cellule infettate dal virus, la soppressione della proliferazione cellulare e alcune attività immunomodulanti quali l'aumento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e l'aumento della citotossicità specifica dei linfociti per le cellule bersaglio. Ciascuna o tutte queste attività possono contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

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

Effetti farmacodinamici

La farmacodinamica di PegIntron è stata valutata in uno studio condotto in volontari sani trattati con dose singola crescente, stimando le variazioni della temperatura orale, le concentrazioni delle proteine effettrici come la neopterina sierica e la 2'5'-oligoadenilato sintetasi (2'5'-OAS) e anche la conta leucocitaria e dei neutrofili. Nei soggetti trattati con PegIntron è stato riscontrato un lieve incremento

dose-correlato della temperatura corporea. Dopo la somministrazione di dosi singole di PegIntron comprese tra 0,25 e 2,0 microgrammi/kg/settimana la concentrazione di neopterin sierica è aumentata in modo correlato alla dose. Alla fine della settimana 4 la conta dei neutrofili e la conta leucocitaria si sono ridotte in modo correlato con la dose di PegIntron.

Efficacia e sicurezza cliniche – Adulti

Terapia triplice con PegIntron, ribavirina e boceprevir

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Monoterapia con PegIntron e terapia duplice con PegIntron e ribavirina

Pazienti mai trattati in precedenza

Sono stati condotti due studi clinici pivotal, uno (C/I97-010) con PegIntron in monoterapia; l'altro (C/I98-580) con PegIntron in associazione con ribavirina. I pazienti eleggibili per questi studi erano affetti da epatite C cronica confermata da un test PCR (reazione polimerasica a catena) positivo (> 30 UI/ml), una biopsia epatica compatibile con diagnosi istologica di epatite cronica, assenza di altre cause di epatite cronica e livelli sierici di ALT anormali.

Nello studio riguardante PegIntron in monoterapia (0,5, 1,0 o 1,5 microgrammi/kg/settimana) un totale di 916 pazienti con epatite C cronica mai trattata in precedenza è stato trattato per un anno con un periodo di follow-up di sei mesi. Inoltre, 303 pazienti hanno ricevuto come medicinale di confronto interferone alfa-2b (3 milioni di Unità Internazionali [MUI] tre volte a settimana). Questi studi hanno dimostrato la superiorità di PegIntron rispetto a interferone alfa-2b (**Tabella 8**).

Nello studio riguardante PegIntron in associazione, 1.530 pazienti mai trattati in precedenza (*naïve*) sono stati trattati con uno dei seguenti regimi posologici di associazione:

- PegIntron (1,5 microgrammi/kg/settimana) + ribavirina (800 mg/die), (n = 511).
- PegIntron (1,5 microgrammi/kg/settimana per un mese seguito da 0,5 microgrammi/kg/settimana per 11 mesi) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die), (n = 514).
- Interferone alfa-2b (3 MUI tre volte a settimana) + ribavirina (1.000/1.200 mg/die), (n = 505).

Questo studio ha dimostrato che l'associazione di PegIntron (1,5 microgrammi/kg/settimana) e ribavirina è più efficace dell'associazione di interferone alfa-2b e ribavirina in modo clinicamente significativo (**Tabella 8**), in particolare in pazienti infettati di Genotipo 1 (**Tabella 9**). La risposta sostenuta è stata valutata in base al grado di risposta sei mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Il genotipo HCV e la carica virale al basale sono fattori prognostici che influenzano il grado di risposta. Tuttavia, le percentuali di risposta in questo studio sono risultate essere dipendenti anche dalla dose di ribavirina somministrata in associazione con PegIntron o con interferone alfa-2b. In quei pazienti che hanno ricevuto > 10,6 mg/kg di ribavirina (dose da 800 mg in un tipico paziente di 75 kg), non tenendo in considerazione il genotipo o la carica virale, le percentuali di risposta sono state significativamente più elevate nei pazienti che hanno ricevuto ≤ 10,6 mg/kg di ribavirina (**Tabella 9**), e le percentuali di risposta nei pazienti che hanno ricevuto > 13,2 mg/kg di ribavirina sono state ancora più alte.

Tabella 8 Risposta virologica sostenuta (% pazienti HCV negativi)

Regime di trattamento	PegIntron in monoterapia				PegIntron + ribavirina		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Numero di pazienti	304	297	315	303	511	514	505
Risposta alla fine del trattamento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Risposta sostenuta	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgrammi/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgrammi/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgrammi/kg

I	Interferone alfa-2b 3 MUI
P 1,5/R	PegIntron (1,5 microgrammi/kg) + ribavirina (800 mg)
P 0,5/R	PegIntron (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
I/R	Interferone alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
*	p < 0,001 P 1,5 vs. I
**	p = 0,0143 P 1,5/R vs. I/R

Tabella 9 Percentuali di risposta sostenuta con PegIntron + ribavirina (a seconda della dose di ribavirina, del genotipo e della carica virale)

Genotipo HCV	Dose di ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tutti i genotipi	Tutte	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotipo 1	Tutte	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Tutte	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Tutte	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Tutte	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R	PegIntron (1,5 microgrammi/kg) + ribavirina (800 mg)
P 0,5/R	PegIntron (da 1,5 a 0,5 microgrammi/kg) + ribavirina (1.000/1.200 mg)
I/R	Interferone alfa-2b (3 MUI) + ribavirina (1.000/1.200 mg)

Nello studio di PegIntron in monoterapia, la qualità della vita è stata generalmente meno influenzata da 0,5 microgrammi/kg di PegIntron rispetto alla dose di 1,0 microgrammi/kg di PegIntron somministrato una volta alla settimana o alla dose di interferone alfa-2b 3 MUI somministrata tre volte alla settimana.

In uno studio separato, 224 pazienti con genotipo 2 o 3 hanno ricevuto PegIntron, 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina 800 mg – 1.400 mg p.o. per 6 mesi (in base al peso corporeo, solo tre pazienti di peso >105 kg hanno ricevuto la dose di 1.400 mg) (Tabella 10). Il 24% aveva fibrosi a ponte o cirrosi (Knodell 3/4).

Tabella 10 Risposta virologica alla fine del trattamento, Risposta virologica sostenuta e ricaduta in base al genotipo HCV e alla carica virale*

	PegIntron 1,5 µg/kg una volta la settimana più ribavirina 800-1.400 mg/die		
	Risposta alla fine del trattamento	Risposta virologica sostenuta	Ricaduta
Tutti i soggetti	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 UI/ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 UI/ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 UI/ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 UI/ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Tutti i soggetti con HCV-RNA non rilevabile alla visita di follow-up della settimana 12 e senza riscontri alla visita di follow-up della settimana 24, sono stati considerati pazienti con una risposta sostenuta. Tutti i soggetti mancanti di dati durante e dopo la settimana 12 di follow-up sono stati considerati *non responder* alla settimana 24 di follow-up.

La durata del trattamento di 6 mesi in questo studio è stata meglio tollerata della durata del trattamento di un anno nello studio registrativo di associazione; per interruzione dello studio 5 % vs. 14 %, per modificazione della dose 18 % vs. 49 %, rispettivamente.

In uno studio non comparativo, 235 pazienti con genotipo 1 e bassa carica virale (< 600.000 UI/ml) hanno ricevuto PegIntron 1,5 microgrammi/kg sottocute, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina in base al peso corporeo. La percentuale di risposta sostenuta totale dopo 24 settimane di trattamento è stata pari al 50 %. Il quarantuno per cento dei soggetti (97/235) ha avuto livelli plasmatici di HCV-RNA non rilevabili alla settimana 4 e alla settimana 24 di terapia. In questo sottogruppo, si è avuta una percentuale del 92 % (89/97) di risposta virologica sostenuta. L'alta percentuale di risposta sostenuta in questo sottogruppo di pazienti è stata evidenziata in un'analisi parziale (n=49) e confermata prospetticamente (n=48).

I limitati dati storici indicano che il trattamento per 48 settimane può essere associato ad una più alta percentuale di risposta sostenuta (11/11) e ad un più basso rischio di recidiva (0/11 in confronto a 7/96 dopo trattamento di 24 settimane).

Un ampio studio randomizzato ha confrontato la sicurezza e l'efficacia del trattamento per 48 settimane con due regimi di PegIntron/ribavirina [PegIntron 1,5 µg/kg e 1 µg/kg per via sottocutanea una volta alla settimana entrambi in associazione con ribavirina da 800 a 1.400 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi)] e peginterferone alfa-2a 180 µg per via sottocutanea una volta alla settimana con ribavirina da 1.000 a 1.200 mg p.o. al giorno (diviso in due dosi) in 3.070 pazienti adulti mai trattati in precedenza con epatite C cronica genotipo 1. La risposta al trattamento è stata misurata come Risposta Virologica Sostenuta (RVS) che è stata definita come HCV-RNA non rilevabile a 24 settimane post-trattamento (vedere **Tabella 11**).

Tabella 11 Risposta virologica alla settimana 12 di trattamento, risposta alla fine del trattamento, tasso di ricaduta* e Risposta Virologica Sostenuta (RVS)

Gruppo di trattamento	% (numero) di pazienti		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirina	PegIntron 1 µg/kg + ribavirina	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirina
HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Risposta alla fine del trattamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Ricaduta	24 (123/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

*Test PCR HCV-RNA, con un limite inferiore di quantificazione di 27 UI/ml

La mancanza di una risposta virologica precoce alla settimana 12 di Trattamento (HCV-RNA rilevabile con una riduzione < 2 log₁₀ rispetto al basale) è stata un criterio per l'interruzione del trattamento.

In tutti i tre gruppi di trattamento, i tassi di risposta virologica sostenuta erano simili. Nei pazienti di origine afro-americana (i quali è noto abbiano un basso fattore prognostico per la eradicazione HCV), il trattamento con la terapia di associazione PegIntron (1,5 µg/kg)/ribavirina ha dimostrato un tasso di risposta virologica sostenuta superiore in confronto a PegIntron alla dose di 1 µg/kg. I tassi di risposta virologica sostenuta di PegIntron alla dose di 1,5 µg/kg più ribavirina erano inferiori in pazienti con cirrosi, in pazienti con livelli di ALT normali, in pazienti con carica virale al basale > 600.000 UI/ml e in pazienti con età > 40 anni. I pazienti caucasici avevano un tasso di risposta virologica sostenuta superiore

in confronto agli afro-americani. Tra i pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla fine del trattamento, il tasso di ricaduta era del 24 %.

Predittività della risposta virologica sostenuta – Pazienti mai trattati in precedenza: la risposta virologica alla settimana 12 è definita come un decremento della carica virale di almeno 2 log o livelli non rilevabili di HCV RNA. La risposta virologica alla settimana 4 è definita come un decremento della carica virale di almeno 1 log o livelli non rilevabili di HCV RNA. Questi momenti temporali (settimana di trattamento 4 e settimana di trattamento 12) si sono dimostrati predittivi di una risposta sostenuta (**Tabella 12**).

Tabella 12 Valore predittivo della risposta virologica in-trattamento con terapia di associazione PegIntron 1,5 µg/kg/ribavirina 800-1.400 mg

	Negativo			Positivo		
	Nessuna risposta alla settimana di trattamento	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo negativo	Risposta alla settimana di trattamento	Risposta sostenuta	Valore predittivo positivo
Genotipo 1*						
Alla settimana 4*** (n=950)						
HCV-RNA negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Alla settimana 12*** (n=915)						
HCV-RNA negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	206	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotipo 2, 3**						
Alla settimana 12 (n= 215)						
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

**Genotipi 2, 3 ricevono il trattamento per 24 settimane

***I risultati presentati derivano da un singolo punto di tempo. Un paziente può non avere o avere un risultato differente per la Settimana 4 o la Settimana 12.

[†]Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è < 2 log₁₀, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto

al basale è $\geq 2 \log_{10}$, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

Il valore predittivo negativo di risposta sostenuta in pazienti trattati con PegIntron in monoterapia è stato del 98 %.

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Due studi sono stati condotti in pazienti co-infettati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 13**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato, multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-infettati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere PegIntron (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i 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 13 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800 mg)	Valore di p ^a	PegIntron (100 o 150 ^b µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valore di p ^b
Tutti	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 di Cochran-Mantel Haenszel Chi quadro.

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

c: i soggetti di peso < 75 kg hanno ricevuto 100 µg/settimana di PegIntron e i soggetti di peso ≥ 75 kg hanno ricevuto 150 µg/settimana di PegIntron.

d: la dose di ribavirina è stata di 800 mg per i pazienti di peso < 60 kg, di 1.000 mg per i pazienti di peso fra 60-75 kg, e di 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.

Risposta istologica: biopsie epatiche sono state ottenute prima e dopo il trattamento nello Studio 1 ed erano disponibili per 210 dei 412 soggetti (51 %). Sia il punteggio Metavir sia il grado Ishak sono diminuiti nei soggetti trattati con PegIntron in associazione con ribavirina. Questa diminuzione è stata significativa fra i pazienti responder (-0,3 per Metavir e -1,2 per Ishak) e stabile (-0,1 per Metavir e -0,2 per Ishak) fra i pazienti *non responder*. In termini di attività, circa un terzo dei soggetti con risposta sostenuta ha mostrato un miglioramento e nessuno ha mostrato peggioramento. In questo studio non è stato osservato miglioramento in termini di fibrosi. La steatosi è significativamente migliorata nei pazienti infettati con HCV Genotipo 3.

Ritratamento con PegIntron/ribavirina dei fallimenti di un precedente trattamento

In uno studio non comparativo, 2.293 pazienti con fibrosi da moderata a grave, in cui ha fallito un precedente trattamento con l'associazione interferone alfa/ribavirina, sono stati ritrattati con PegIntron,

1,5 microgrammi/kg per via sottocutanea, una volta alla settimana, in associazione con ribavirina dosata in base al peso corporeo. Il fallimento della precedente terapia è stato definito come recidiva o non risposta (HCV-RNA positivo alla fine di almeno 12 settimane di trattamento).

I pazienti con HCV-RNA negativo alla settimana 12 di trattamento hanno continuato il trattamento per 48 settimane e sono stati monitorati per ulteriori 24 settimane dopo la sospensione del trattamento. La risposta alla settimana 12 è stata definita come HCV-RNA non rilevabile dopo 12 settimane di trattamento. La risposta virologica sostenuta (SVR) è definita come HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24 dalla fine del trattamento (**Tabella 14**).

Tabella 14 Percentuali di risposta al ritrattamento nei fallimenti di un precedente trattamento

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				Intera popolazione*
	interferone alfa/ribavirina		peginterferone alfa/ribavirina		
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% SVR (n/N) 99% CI
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Carica virale al basale					

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				Intera popolazione*
	interferone alfa/ribavirina		peginterferone alfa/ribavirina		
HVL (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

NR: *Non responder* definito come HCV-RNA sierico/plasmatico positivo rilevabile alla fine di almeno 12 settimane di trattamento. HCV-RNA plasmatico è misurato da un laboratorio centrale mediante il test quantitativo di reazione a catena della polimerasi.

*La popolazione "Intent to treat" comprende 7 pazienti per i quali non può essere confermata una precedente terapia di almeno 12 settimane.

Complessivamente, circa il 36 % (821/2.286) dei pazienti aveva livelli di HCV-RNA plasmatico non rilevabile alla settimana 12 di terapia, misurati con il test PCR (limite di rilevabilità 125 UI/ml). In questo sottogruppo, ci fu una percentuale di risposta virologica sostenuta del 56 % (463/823). Per i pazienti con precedente fallimento alla terapia con interferone non pegilato o pegilato e negativi alla settimana 12, le percentuali di risposta sostenuta sono state 59 % e 50 %, rispettivamente. Dei 480 pazienti con riduzione della carica virale > 2 log ma con virus rilevabile alla settimana 12, complessivamente 188 pazienti hanno continuato la terapia. In questi pazienti la SVR è stata pari al 12 %.

I *non responder* a una precedente terapia con interferone pegilato alfa/ribavirina hanno ottenuto meno facilmente una risposta al ritrattamento alla settimana 12 rispetto ai *non responder* a interferone alfa non pegilato/ribavirina (12,4 % vs. 28,6 %). Tuttavia, se è stata ottenuta una risposta alla settimana 12, vi è stata una lieve differenza nella SVR indipendentemente dal trattamento o dalla risposta precedente.

Dati di efficacia a lungo termine - Adulti

In un ampio studio di follow-up a lungo termine sono stati arruolati 567 pazienti trattati precedentemente in uno studio con PegIntron (con o senza ribavirina). L'obiettivo dello studio era quello di valutare la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e l'impatto della continua negatività virale sugli esiti clinici. 327 pazienti hanno completato almeno 5 anni di follow-up a lungo termine e solo 3 dei 366 pazienti con risposta sostenuta hanno presentato una recidiva durante lo studio.

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per i 5 anni per tutti i pazienti è stata del 99 % (IC 95 %: 98-100 %). La risposta virologica sostenuta (SVR) dopo trattamento dell'epatite C cronica con PegIntron (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 C cronica. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Efficacia e sicurezza cliniche – popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più PegIntron 60 µg /m² 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, di questi 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 PegIntron e ribavirina (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 15**.

Tabella 15 Percentuale di risposta virologica sostenuta (n^{a,b} (%)) in bambini e adolescenti mai trattati in precedenza per genotipo e durata del trattamento – Tutti i soggetti

n = 107

	24 settimane	48 settimane
Tutti 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.

Dati di efficacia a lungo termine - Popolazione pediatrica

In uno studio di follow-up a lungo termine di cinque anni, osservazionale, sono stati arruolati 94 pazienti pediatrici con epatite C cronica dopo il trattamento in uno studio multicentrico. Sessantatré di questi pazienti avevano una risposta sostenuta. Lo scopo dello studio era di valutare annualmente la durata della risposta virologica sostenuta (SVR) e di valutare l'impatto della negatività virale continua sugli esiti clinici per i pazienti che avevano una risposta sostenuta 24 settimane dopo il trattamento con 24 o 48 settimane di trattamento con peginterferone alfa-2b e ribavirina. Alla fine dei 5 anni, 85 % (80/94) di tutti i soggetti arruolati e 86 % (54/63) dei pazienti con risposta sostenuta hanno completato lo studio. Nessun soggetto pediatrico con SVR ha avuto una recidiva durante i 5 anni di follow-up.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

PegIntron è un ben caratterizzato derivato polietilene glicole modificato ("pegilato") dell'interferone alfa-2b ed è soprattutto costituito da specie monopegilate. L'emivita plasmatica di PegIntron è prolungata rispetto a quella dell'interferone alfa-2b non pegilato. PegIntron tende a depigilarsi a interferone alfa-2b libero e l'attività biologica degli isomeri pegilati è qualitativamente simile, ma più debole di quella dell'interferone alfa-2b libero.

Dopo somministrazione sottocutanea, le concentrazioni sieriche massime si verificano 15-44 ore dopo la somministrazione e sono sostenute fino a 48-72 ore.

I valori di C_{max} e AUC per PegIntron aumentano in modo correlato alla dose. Il volume apparente di distribuzione medio è di 0,99 l/kg.

A seguito di somministrazione multipla si verifica un accumulo di interferoni immunoreattivi. Si verifica tuttavia solo un modesto incremento dell'attività biologica misurata tramite prove biologiche.

L'emivita media (DS) di eliminazione di PegIntron è di circa 40 ore (13,3 ore), con una clearance apparente di 22,0 ml/h/kg. I meccanismi coinvolti nella clearance degli interferoni nell'uomo non sono ancora stati completamente chiariti. Tuttavia l'eliminazione renale può influire in misura minore (circa per il 30 %) sulla clearance apparente di PegIntron.

Danno renale

La clearance renale sembra influire per il 30 % sulla clearance totale di PegIntron. In uno studio di dose singola (1,0 microgrammi/kg) condotto in pazienti con funzionalità renale compromessa, C_{max} , AUC ed emivita aumentavano in relazione al grado di danno renale.

A seguito di un dosaggio ripetuto di PegIntron (1,0 microgrammo/kg somministrato sottocute ogni settimana per quattro settimane) la clearance di PegIntron è ridotta in media del 17 % nei pazienti con moderato danno renale (clearance della creatinina 30-49 ml/minuto) e in media del 44 % nei pazienti con grave danno renale (clearance della creatinina 15-29 ml/minuto) nei confronti dei soggetti con funzionalità renale normale. Sulla base dei dati ottenuti con la dose singola, la clearance nei pazienti con grave danno renale e non in dialisi è stata simile a quelli nei pazienti in emodialisi. La dose di

PegIntron in monoterapia deve essere ridotta nei pazienti con danno renale moderato o grave (vedere paragrafi 4.2 e 4.4). I pazienti con clearance della creatinina < 50 ml/minuto non devono essere trattati con PegIntron in associazione a ribavirina (duplice terapia o triplice terapia) (vedere paragrafo 4.3).

A causa di una marcata variabilità fra soggetti nella farmacocinetica dell'interferone, si raccomanda che i pazienti con danno renale grave siano strettamente monitorati durante il trattamento con PegIntron (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

L'attività farmacocinetica di PegIntron non è stata valutata in pazienti con grave disfunzione epatica.

Anziani (età ≥ 65 anni)

La farmacocinetica di una dose singola somministrata per via sottocutanea di 1,0 microgrammi/kg di PegIntron non è modificata dall'età. I dati suggeriscono che non è necessario un aggiustamento posologico di PegIntron a causa dell'età.

Popolazione pediatrica

Le proprietà farmacocinetiche di dosaggi multipli di PegIntron e ribavirina (capsule e soluzione orale) in pazienti bambini e adolescenti con epatite C cronica sono state valutate durante uno studio clinico. In pazienti bambini e adolescenti che ricevevano un dosaggio di PegIntron secondo la superficie corporea di 60 µg/m²/settimana, la stima dell'esposizione trasformata in scala logaritmica durante l'intervallo delle assunzioni è prevista del 58 % (IC 90 %: 141-177 %) superiore a quella osservata negli adulti che ricevono 1,5 µg/kg/settimana.

Fattori neutralizzanti l'interferone

Prove per la ricerca di fattori neutralizzanti l'interferone sono state effettuate su campioni di siero di pazienti trattati con PegIntron in studi clinici. I fattori neutralizzanti l'interferone sono anticorpi che neutralizzano l'attività antivirale dell'interferone. L'incidenza clinica dei fattori neutralizzanti è dell'1,1 % nei pazienti trattati con PegIntron alla dose di 0,5 microgrammi/kg.

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 di sesso femminile 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

PegIntron

Gli eventi avversi che non sono stati osservati negli studi clinici non sono stati riscontrati nemmeno negli studi di tossicità condotti nella scimmia. Questi studi sono stati limitati a quattro settimane a causa della comparsa di anticorpi anti-interferone nella maggior parte delle scimmie.

Non sono stati condotti studi sulla riproduzione con PegIntron. L'interferone alfa-2b esercita effetti abortivi nei primati. È probabile che anche PegIntron causi questi effetti. Gli effetti sulla fertilità non sono stati stabiliti. Non è noto se i componenti di questa specialità medicinale vengano escreti nel latte degli animali da esperimento o umano (vedere paragrafo 4.6 per importanti informazioni sulla gravidanza e l'allattamento nell'uomo). PegIntron non ha mostrato potenziale genotossico.

La relativa non tossicità del monometossi-polietilen glicole (mPEG), che viene liberato da PegIntron dal metabolismo *in vivo*, è stata dimostrata in studi preclinici di tossicità acuta e subcronica condotti in roditori e scimmie, in studi standard di sviluppo embrio-fetale e in studi di mutagenicità *in vitro*.

PegIntron più ribavirina

Quando usato in associazione con ribavirina, PegIntron non determina alcun effetto non precedentemente rilevato con ciascuna sostanza attiva. La principale variazione correlata al

trattamento è stata una anemia reversibile, da lieve a moderata, di gravità maggiore di quella prodotta da ciascuna sostanza singolarmente.

Non sono stati condotti studi su animali giovani per esaminare gli effetti del trattamento con PegIntron sulla crescita, lo sviluppo, la maturazione sessuale e il comportamento. I risultati preclinici sulla tossicità giovanile hanno dimostrato una minore diminuzione della crescita globale, dose-correlata nei ratti neonati trattati con ribavirina (vedere paragrafo 5.3 del RCP di Rebetol se PegIntron deve essere somministrato in associazione con ribavirina).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio fosfato dibasico anidro
Sodio fosfato monobasico diidrato
Saccarosio
Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Prima della ricostituzione

3 anni.

Dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata accertata per 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.

Da un punto di vista microbiologico il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione durante e prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a temperature comprese tra 2°C e 8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere e il solvente sono entrambi contenuti in una cartuccia a doppia camera (in vetro flint di Tipo I) separati da un pistone in gomma bromobutilica. La cartuccia è sigillata da un lato con una capsula di chiusura in polipropilene con una incamiciatura in gomma bromobutilica e dall'altro lato con un pistone in gomma bromobutilica.

PegIntron è fornito come:

- 1 penna preriempita (CLEARCLICK) contenente polvere e solvente per soluzione iniettabile,
- 1 ago ("Ago da inserire a pressione"),
- 2 tamponi detergenti;

- 4 penne preriempite (CLEARCLICK) contenenti polvere e solvente per soluzione iniettabile, 4 aghi (“Ago da inserire a pressione”), 8 tamponi detergenti;
- 12 penne preriempite (CLEARCLICK) contenenti polvere e solvente per soluzione iniettabile, 12 aghi (“Ago da inserire a pressione”), 24 tamponi detergenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

PegIntron penna preriempita deve essere rimossa dal frigorifero prima della somministrazione affinché il solvente raggiunga la temperatura ambiente (non più di 25°C).

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita (CLEARCLICK) va ricostituita con il solvente fornito nella cartuccia a doppia camera (acqua per preparazioni iniettabili) per somministrazione fino a 0,5 ml di soluzione. Un piccolo volume di soluzione viene perduto durante la preparazione, la misurazione e l’iniezione di PegIntron. Pertanto, ogni penna preriempita contiene una quantità in eccesso di PegIntron polvere e solvente, per assicurare l’iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron, soluzione per iniezione, alla concentrazione di 50 microgrammi in 0,5 ml.

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita (CLEARCLICK) va ricostituita con il solvente fornito nella cartuccia a doppia camera (acqua per preparazioni iniettabili) per somministrazione fino a 0,5 ml di soluzione. Un piccolo volume di soluzione viene perduto durante la preparazione, la misurazione e l’iniezione di PegIntron. Pertanto, ogni penna preriempita contiene una quantità in eccesso di PegIntron polvere e solvente, per assicurare l’iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron, soluzione per iniezione, alla concentrazione di 80 microgrammi in 0,5 ml.

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita (CLEARCLICK) va ricostituita con il solvente fornito nella cartuccia a doppia camera (acqua per preparazioni iniettabili) per somministrazione fino a 0,5 ml di soluzione. Un piccolo volume di soluzione viene perduto durante la preparazione, la misurazione e l’iniezione di PegIntron. Pertanto, ogni penna preriempita contiene una quantità in eccesso di PegIntron polvere e solvente, per assicurare l’iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron, soluzione per iniezione, alla concentrazione di 100 microgrammi in 0,5 ml.

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita (CLEARCLICK) va ricostituita con il solvente fornito nella cartuccia a doppia camera (acqua per preparazioni iniettabili) per somministrazione fino a 0,5 ml di soluzione. Un piccolo volume di soluzione viene perduto durante la preparazione, la misurazione e l’iniezione di PegIntron. Pertanto, ogni penna preriempita contiene una quantità in eccesso di PegIntron polvere e solvente, per assicurare l’iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron, soluzione per iniezione, alla concentrazione di 120 microgrammi in 0,5 ml.

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

Ogni penna preriempita (CLEARCLICK) va ricostituita con il solvente fornito nella cartuccia a doppia camera (acqua per preparazioni iniettabili) per somministrazione fino a 0,5 ml di soluzione. Un piccolo volume di soluzione viene perduto durante la preparazione, la misurazione e l’iniezione di PegIntron. Pertanto, ogni penna preriempita contiene una quantità in eccesso di PegIntron polvere e solvente, per assicurare l’iniezione in 0,5 ml della dose raccomandata di PegIntron, soluzione per iniezione, alla concentrazione di 150 microgrammi in 0,5 ml.

PegIntron è iniettato per via sottocutanea dopo ricostituzione della polvere come raccomandato, inserimento dell’ago e messa a punto della dose prescritta. Istruzioni complete e illustrate sono allegate al Foglio Illustrativo.

Come per tutti i medicinali per uso parenterale, la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. La soluzione ricostituita deve essere limpida ed incolore. In presenza di cambiamento di colore o particelle, la soluzione ricostituita non deve essere usata. Una volta somministrata la dose, PegIntron penna preriempita e la soluzione non utilizzata contenuta in essa devono essere smaltite 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 DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 2000

Data del rinnovo più recente: 25 maggio 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 e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)
Brinny
Innishannon
Co. Cork
Irlanda

Nome e 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 (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).