

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile

Ciascun flaconcino da 1 ml di soluzione contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a*

La dose indica la quantità di interferone alfa-2a, porzione del peginterferone alfa-2a senza considerare la pegilazione.

*Il principio attivo, il peginterferone alfa-2a, è un coniugato covalente della proteina interferone alfa-2a prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante nell'*Escherichia coli* e coniugata con bis-[monometossi polietilenglicole].

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipiente con effetto noto:

Alcool benzilico (10 mg/1 ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile).

La soluzione è limpida, da incolore a giallo tenue.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Pazienti adulti

Pegasys è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B (CHB) in pazienti adulti positivi o negativi per l'antigene dell'envelope (HBeAg) con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli di alanina aminotrasferasi (ALT) aumentati e infiammazione e/o fibrosi epatica istologicamente confermata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Pazienti in età pediatrica di età uguale o superiore ai 3 anni

Pegasys è indicato per il trattamento della CHB HBeAg-positiva in bambini e adolescenti non cirrotici di età uguale o superiore ai 3 anni con evidenza di replicazione virale e innalzamenti persistenti dei livelli sierici di ALT. Per quanto riguarda la decisione di iniziare il trattamento in pazienti in età pediatrica, vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1

Epatite cronica C

Pazienti adulti

Pegasys è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite cronica C (CHC) in pazienti con malattia epatica compensata (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per genotipo dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.2 e 5.1.

Pazienti in età pediatrica dai 5 anni di età

Pegasys, in associazione con ribavirina, è indicato per il trattamento della CHC in pazienti naïve, bambini e adolescenti dai 5 anni di età in su, positivi per HCV-RNA sierico.

La decisione di iniziare un trattamento durante l'infanzia deve considerare l'inibizione della crescita indotta dalla terapia di associazione. La reversibilità dell'inibizione della crescita è incerta. La decisione di trattare o meno deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato solo da un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti con epatite B o C.

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali che sono utilizzati in combinazione con Pegasys.

La monoterapia per l'epatite C deve essere presa in considerazione solo in caso di controindicazione ad altri medicinali.

Posologia

Epatite cronica B – pazienti adulti

La dose e la durata di Pegasys raccomandati per il trattamento della CHB, sia HBeAg-positiva che HBeAg-negativa, è 180 microgrammi una volta alla settimana per 48 settimane. Per informazioni sui valori predittivi della risposta al trattamento, vedere paragrafo 5.1.

Epatite cronica C

Pazienti adulti mai trattati in precedenza

La dose raccomandata di Pegasys è 180 microgrammi una volta alla settimana sia in associazione con ribavirina orale sia come monoterapia.

La dose di ribavirina da usare in associazione con Pegasys è riportata nella Tabella 1.

La dose di ribavirina deve essere somministrata a stomaco pieno.

Durata del trattamento – duplice terapia con Pegasys e ribavirina

La durata della terapia di associazione con ribavirina per la CHC dipende dal genotipo virale. I pazienti infettati dall'HCV con genotipo 1 che hanno HCV-RNA rilevabile alla settimana 4, indipendentemente dalla carica virale pre-trattamento devono essere trattati per 48 settimane.

Il trattamento per 24 settimane può essere preso in considerazione per i pazienti con infezione

- da genotipo 1 e bassa carica virale (LVL) (≤ 800.000 UI/ml) al basale o
- da genotipo 4

che diventano HCV-RNA negativi alla settimana 4 di trattamento e rimangono HCV-RNA negativi alla settimana 24. Tuttavia, il trattamento della durata complessiva di 24 settimane può essere associato ad un più alto rischio di ricaduta rispetto ad un trattamento della durata di 48 settimane (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, la tollerabilità alla terapia di associazione e fattori prognostici aggiuntivi, come il grado di fibrosi, devono essere presi in considerazione quando si decide la durata del trattamento. Una riduzione della durata del trattamento in pazienti con infezione da genotipo 1 e alta carica virale (HVL) (> 800.000 UI/ml) al basale, che diventano HCV-RNA negativi alla settimana 4 di trattamento e rimangono HCV-RNA negativi alla settimana 24, deve essere presa in considerazione con molta cautela dal momento che i limitati dati disponibili suggeriscono che questo può avere un impatto significativamente negativo sulla risposta virologica sostenuta.

I pazienti che presentano un'infezione da HCV di genotipo 2 o 3 e che mostrano livelli rilevabili di HCV-RNA alla settimana 4, indipendentemente dalla carica virale pre-trattamento, devono ricevere 24 settimane di terapia. Un trattamento di 16 settimane può essere preso in considerazione in pazienti selezionati che presentano un'infezione con genotipo 2 o 3 con LVL (≤ 800.000 UI/ml) al basale, che diventano HCV-negativi entro la settimana 4 di trattamento e rimangono HCV-negativi entro la settimana 16. 16 settimane totali di trattamento possono essere associate ad una minor possibilità di risposta e sono associate ad un più alto rischio di recidiva rispetto a un trattamento della durata di 24 settimane (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti devono essere presi in considerazione, quando si valutano scostamenti dalla durata standard del trattamento (24 settimane), la tollerabilità della terapia di associazione e la presenza di ulteriori fattori clinici o prognostici, quale il grado della fibrosi. Deve essere considerata con maggior cautela la riduzione della durata del trattamento in pazienti infettati con genotipo 2 o 3 con HVL (> 800.000 UI/ml) al basale, che diventano HCV-negativi entro la settimana 4, in quanto questa può avere un impatto significativamente negativo sulla risposta virologica sostenuta (vedere Tabella 1).

I dati disponibili per i pazienti infettati con genotipo 5 o 6 sono limitati; pertanto, è raccomandata una terapia di associazione con 1.000/1.200 mg di ribavirina per 48 settimane.

Tabella 1: Dosi raccomandate per la terapia di associazione per pazienti adulti con epatite cronica C

Genotipo	Dose di Pegasys	Dose di ribavirina	Durata
Genotipo 1 LVL con RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 settimane o 48 settimane
Genotipo 1 HVL con RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 settimane
Genotipo 4 con RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 settimane o 48 settimane
Genotipo 1 o 4 senza RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 settimane
Genotipo 2 o 3 senza RVR**	180 microgrammi	800 mg	24 settimane
Genotipo 2 o 3 LVL con RVR**	180 microgrammi	800 mg ^(a)	16 settimane ^(a) o 24 settimane
Genotipo 2 o 3 HVL con RVR**	180 microgrammi	800 mg	24 settimane

*RVR = risposta virologica rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4 e HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24;

**RVR = risposta virologica rapida (HCV-RNA negativo) alla settimana 4

LVL = ≤ 800.000 UI/ml; HVL = > 800.000 UI/ml

^(a) Al momento non è chiaro se una dose più elevata di ribavirina (ad esempio 1000/1200 mg/die in base al peso corporeo) comporti tassi di SVR più alti rispetto alla dose di 800 mg/die, quando il trattamento è ridotto a 16 settimane.

L'impatto clinico di un trattamento iniziale abbreviato a 16 settimane, invece di 24 settimane, non è noto, considerando la necessità di ritrattare i pazienti che non rispondono alla terapia e che recidivano.

La durata raccomandata di trattamento con Pegasys in monoterapia è di 48 settimane.

Pazienti adulti trattati in precedenza

La dose di Pegasys raccomandata in associazione con ribavirina è 180 microgrammi una volta alla settimana per somministrazione sottocutanea. Ai pazienti di peso <75 kg e ≥75 kg, devono essere somministrati ogni giorno rispettivamente 1000 mg e 1200 mg di ribavirina, indipendentemente dal genotipo virale.

I pazienti che presentano livelli virali rilevabili alla settimana 12 devono interrompere la terapia. La durata totale raccomandata di trattamento è di 48 settimane. Se i pazienti infettati con genotipo virale 1, non responsivi al precedente trattamento con peginterferone e ribavirina, sono stati considerati per il trattamento, la durata totale raccomandata di terapia è di 72 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti coinfectati da HIV-HCV

La dose raccomandata di Pegasys, in monoterapia o in associazione con ribavirina, è di 180 microgrammi per via sottocutanea una volta alla settimana per 48 settimane. Ai pazienti infettati da genotipo 1, di peso <75 kg e ≥75 kg, devono essere somministrati ogni giorno rispettivamente 1000 mg e 1200 mg di ribavirina. I pazienti infettati con genotipi differenti dal genotipo 1 devono ricevere 800 mg al giorno di ribavirina. Una durata della terapia inferiore a 48 settimane non è stata adeguatamente studiata.

Durata della terapia quando Pegasys è utilizzato in combinazione con altri medicinali

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali che sono utilizzati in combinazione con Pegasys.

Predittività di risposta e di non risposta con Pegasys e ribavirina in duplice terapia – pazienti mai trattati in precedenza

È stato dimostrato che 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, è predittiva di una risposta sostenuta (vedere Tabelle 2 e 13).

Tabella 2: Valore predittivo della risposta virologica alla settimana 12 al regime posologico raccomandato durante la terapia di associazione con Pegasys in pazienti adulti con epatite cronica C

Genotipo	Negativo			Positivo		
	Nessuna risposta entro la settimana 12	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo	Risposta entro la settimana 12	Risposta sostenuta	Valore predittivo
Genotipo 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 e 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Il valore predittivo negativo della risposta sostenuta nei pazienti trattati con Pegasys in monoterapia era pari al 98%.

Un valore predittivo negativo simile si è osservato in pazienti con coinfezione da HIV-HCV trattati con Pegasys in monoterapia o in associazione con ribavirina (rispettivamente 100% [130/130] o 98% [83/85]). In pazienti con coinfezione da HIV-HCV con genotipo 1 e genotipo 2/3 trattati con terapia di associazione sono stati osservati valori predittivi positivi del 45% (50/110) e del 70% (59/84) rispettivamente.

Predittività di risposta e di non risposta con Pegasys e ribavirina in duplice terapia – pazienti trattati in precedenza

Nei pazienti non responsivi ritrattati per 48 o 72 settimane, una soppressione virale alla settimana 12 (livelli non rilevabili di HCV-RNA definiti come <50 UI/ml) ha dimostrato di essere predittiva di una risposta virologica sostenuta.

La probabilità di non raggiungere una risposta virologica sostenuta con 48 o 72 settimane di trattamento se la soppressione virale non è stata raggiunta alla settimana 12 è stata rispettivamente del 96% (363 su 380) e del 96% (324 su 339). La probabilità di raggiungere una risposta virologica sostenuta con 48 o 72 settimane di trattamento se la soppressione virale è stata raggiunta alla settimana 12, è stata rispettivamente del 35% (20 su 57) e del 57% (57 su 100).

Aggiustamento della dose a seguito di reazioni avverse in pazienti adulti

Generali

Qualora sia richiesto un aggiustamento della dose a seguito di reazioni avverse (cliniche e/o di laboratorio) di grado da moderato a severo, si ritiene generalmente adeguata per gli adulti una riduzione iniziale della dose a 135 microgrammi. In alcuni casi, è necessaria una riduzione della dose fino a 90 microgrammi o 45 microgrammi. Quando la reazione avversa diminuisce, si può considerare un aumento della dose fino al raggiungimento della dose di partenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ematologiche (vedere anche Tabella 3)

Nel corso del trattamento di pazienti adulti, si raccomanda una riduzione della dose se la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è compresa tra 500 e < 750 cellule/mm³. Per pazienti con CAN < 500 cellule/mm³ il trattamento deve essere sospeso fino a quando i valori di CAN non siano ritornati a > 1000 cellule/mm³. La terapia deve inizialmente essere ripresa con 90 microgrammi di Pegasys e la conta dei neutrofili monitorata.

Si raccomanda una riduzione della dose a 90 microgrammi se la conta delle piastrine è compresa tra 25.000 e < 50.000 cellule/mm³. Si raccomanda l'interruzione della terapia quando la conta delle piastrine diminuisce a livelli < 25.000 cellule/mm³.

Specifiche raccomandazioni per la gestione dell'anemia correlata al trattamento nei pazienti adulti sono le seguenti: la ribavirina deve essere ridotta a 600 milligrammi/giorno (200 milligrammi al mattino e 400 milligrammi alla sera) se si verificano le seguenti condizioni: (1) un calo dell'emoglobina compreso tra < 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl in un paziente senza significativa malattia cardiovascolare, o (2) un calo dell'emoglobina ≥ 2 g/dl in un periodo di 4 settimane di trattamento in un paziente con malattia cardiovascolare stabile. Non è raccomandato un ritorno alla dose iniziale. La ribavirina deve essere interrotta se si verificano le seguenti condizioni: (1) paziente senza significativa malattia cardiovascolare che presenti un calo dell'emoglobina < 8,5 g/dl; (2) paziente con malattia cardiovascolare stabile che mantiene valori di emoglobina < 12 g/dl nonostante 4 settimane con dose ridotta. Se l'anomalia si risolve, la ribavirina può essere ripresa alla dose di 600 milligrammi/ giorno e ulteriormente aumentata a 800 milligrammi/ giorno a discrezione del medico curante. Si raccomanda di non ritornare alla dose originaria.

Tabella 3: Aggiustamento della dose a seguito di reazioni avverse in pazienti adulti (per ulteriori informazioni vedere anche il testo precedente)

	Ridurre la ribavirina a 600 mg	Sospendere la ribavirina	Ridurre Pegasys a 135/90/45 µg	Sospendere Pegasys	Interrompere la associazione
Conta assoluta dei neutrofili			Da 500 a < 750 cellule/mm ³	< 500 cellule/mm ³	
Conta delle piastrine			Da 25.000 a < 50.000 cellule/mm ³		< 25.000 cellule/mm ³
Emoglobina - assenza di malattia cardiaca	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Emoglobina - malattia cardiaca stabile	diminuzione ≥ 2 g/dl in un periodo di 4 settimane	< 12 g/dl nonostante 4 settimane a dose ridotta			

In caso di intolleranza alla ribavirina, continuare il trattamento con Pegasys in monoterapia.

Funzionalità epatica

Le fluttuazioni nelle anomalie dei test di funzionalità epatica sono comuni nei pazienti con CHC. Sono stati osservati aumenti nei livelli delle ALT sopra i livelli basali in pazienti trattati con Pegasys, inclusi i pazienti con una risposta virologica.

Negli studi clinici sulla CHC in pazienti adulti, casi isolati di incremento delle ALT (≥ 10 volte il limite superiore della norma [ULN] o ≥ 2 volte il limite basale nei pazienti con ALT al basale ≥ 10 volte l'ULN), che si sono risolti senza modificazioni della dose, sono stati osservati in 8 su 451 pazienti trattati con la terapia di associazione. Se l'aumento delle ALT è progressivo o persistente, la dose deve essere ridotta inizialmente a 135 microgrammi. Quando gli aumenti dei livelli delle ALT sono progressivi nonostante la riduzione della dose, o sono accompagnati da aumento della bilirubina o evidenza di scompenso epatico, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti affetti da CHB, incrementi transitori delle ALT talvolta maggiori di 10 volte l'ULN non sono rari e possono riflettere l'eliminazione del virus da parte del sistema immunitario. Normalmente, il trattamento non deve essere iniziato in caso di ALT > 10 volte l'ULN. Deve essere presa in considerazione la continuazione del trattamento con un monitoraggio più frequente della funzionalità epatica durante i picchi di ALT. In caso di riduzione o sospensione della dose di Pegasys, la terapia può essere ripresa una volta che il picco si sia abbassato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Anziani

In caso di terapia con Pegasys nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti della dose raccomandata di 180 microgrammi una volta alla settimana (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento di dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Una riduzione di dosaggio a 135 mcg una volta a settimana è richiesta in pazienti adulti con compromissione renale severa o con malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2). Indipendentemente dalla dose iniziale o dal grado di compromissione renale, i pazienti devono essere monitorati e deve essere effettuata un'adeguata riduzione della dose di Pegasys durante il trattamento se si verificano reazioni avverse.

Compromissione epatica

Nei pazienti con cirrosi compensata (ad es. Child Pugh A), Pegasys si è dimostrato efficace e sicuro. Pegasys non è stato valutato in pazienti con cirrosi scompensata (ad es. Child Pugh B o C o varici esofagee sanguinanti) (vedere paragrafo 4.3).

La classificazione Child Pugh divide i pazienti nei gruppi A, B e C, o “Lieve”, “Moderata” e “Grave” corrispondenti rispettivamente ai punteggi 5-6, 7-9 e 10-15.

Valutazione modificata

Parametri clinici	Grado di anormalità	Punteggio
Encefalopatia	Assente	1
	Grado 1-2	2
	Grado 3-4*	3
Ascite	Assente	1
	Lieve	2
	Moderata	3
Bilirubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(Unità SI = µmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albumina (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* Gradazione secondo Trey, Burns e Saunders (1966)

Popolazione pediatrica

Pegasys è controindicato nei neonati e bambini fino ai 3 anni di età a causa di un eccipiente, l'alcool benzilico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I pazienti che iniziano un trattamento prima del compimento del 18° anno di età, devono mantenere il dosaggio pediatrico fino al completamento della terapia.

La posologia di Pegasys nei pazienti in età pediatrica si basa sull'area di superficie corporea (BSA). Per calcolare la BSA, si raccomanda l'uso dell'equazione di Mosteller:

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

Nei pazienti con CHB la durata raccomandata della terapia è di 48 settimane.

Prima di iniziare la terapia per la CHB dovranno essere stati documentati gli innalzamenti persistenti dei livelli sierici di ALT. Il tasso di risposta è stato inferiore nei pazienti con innalzamenti minimi o nessun innalzamento dei livelli di ALT al basale (vedere paragrafo 5.1).

La durata del trattamento con Pegasys in associazione a ribavirina nei pazienti di età pediatrica con CHC dipende dal genotipo virale. I pazienti infetti con genotipo 2 o 3 devono ricevere 24 settimane di trattamento, mentre i pazienti infettati con qualunque altro genotipo devono ricevere 48 settimane di terapia.

I pazienti che hanno ancora livelli rilevabili di HCV-RNA, nonostante 24 settimane di trattamento, devono interrompere la terapia, in quanto è improbabile che riescano a raggiungere una risposta virologica sostenuta continuando la terapia.

Nella Tabella 4 sono riportate le dosi raccomandate di Pegasys per bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni con CHB e BSA superiore a 0,54 m² e per bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni con CHC e BSA superiore a 0,71 m².

Tabella 4: Dosi raccomandate di Pegasys per pazienti pediatrici con epatite cronica B e C

Area di Superficie Corporea (BSA) [intervallo (m ²)]		Dose settimanale (mcg)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Nei pazienti in età pediatrica, prima di valutare la sospensione o l'interruzione del trattamento, è possibile ricorrere fino a tre livelli di modifica della dose sulla base delle tossicità osservate (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Raccomandazioni per la modifica della dose di Pegasys in pazienti in età pediatrica con epatite cronica B o C

Dose iniziale (mcg)	1° livello di riduzione (mcg)	2° livello di riduzione (mcg)	3° livello di riduzione (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Nella Tabella 6 sono riportate le raccomandazioni per la modifica della dose di Pegasys a seguito di tossicità nella popolazione pediatrica con CHB e CHC.

Tabella 6: Raccomandazioni per la modifica della dose di Pegasys a seguito di tossicità in pazienti in età pediatrica con epatite cronica B o C

Tossicità	Modifica della dose di Pegasys
Neutropenia	Da 500 a < 750 cellule/mm ³ : aggiustamento immediato di 1 livello. Da 250 a < 500 cellule/mm ³ : sospendere il trattamento fino a valori ≥1000 cellule/mm ³ . Riprendere quindi la somministrazione alla dose aggiustata di 2 livelli e monitorare. <250 cellule/mm ³ (o neutropenia febbrile): interrompere il trattamento.
Trombocitopenia	Piastrine da 25.000 a < 50.000 cellule/mm ³ : aggiustamento di 2 livelli. Piastrine < 25.000 cellule/mm ³ : interrompere il trattamento.
Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT)	In caso di innalzamenti persistenti o crescenti ≥5 ma <10 volte l'ULN, ridurre la dose con aggiustamento di 1 livello e monitorare settimanalmente i livelli di ALT per accertarsi che siano stabili o in via di diminuzione. In caso di valori di ALT persistentemente ≥10 l'ULN, interrompere il trattamento.

Aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici – duplice terapia con Pegasys e ribavirina

Per i bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni con CHC, la dose raccomandata di ribavirina dipende dal peso corporeo del paziente, con una dose di 15 mg/kg/giorno, suddivisa in due dosi giornaliere. Per i bambini e gli adolescenti di peso uguale o superiore a 23 kg, si fornisce nella

Tabella 7 uno schema posologico che considera l'utilizzo di compresse da 200 mg. I pazienti e gli operatori sanitari non devono tentare di rompere le compresse da 200 mg.

Tabella 7: Dosi raccomandate di ribavirina per pazienti pediatrici con epatite cronica C di età compresa tra i 5 e i 17 anni

Peso corporeo (kg) (libbre)	Dose giornaliera di ribavirina (appros.15 mg/kg/giorno)	Numero di compresse di ribavirina
23 – 33 (51-73)	400 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 1 da 200 mg alla sera
34 – 46 (75-101)	600 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera
47 – 59 (103-131)	800 mg/giorno	2 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera
60 – 74 (132-163)	1000 mg/giorno	2 da 200 mg al mattino 3 da 200 mg alla sera
≥75 (>165)	1200 mg/giorno	3 da 200 mg al mattino 3 da 200 mg alla sera

E' importante sottolineare che la ribavirina non deve mai essere somministrata in monoterapia. Se non diversamente indicato, la gestione di tutte le altre tossicità deve seguire le stesse raccomandazioni fornite per i pazienti adulti.

Nei pazienti in età pediatrica, le tossicità legate al trattamento con ribavirina, come l'anemia associata al trattamento, saranno gestite con la riduzione della dose piena di ribavirina. I livelli di riduzione della dose sono mostrati in Tabella 8.

Tabella 8: Modifica delle raccomandazioni posologiche della ribavirina nei pazienti pediatrici con epatite cronica C

Dose piena (appros. 15 mg/kg/giorno)	Primo step di modifica della dose (appros. 7,5 mg/kg/giorno)	Numero di compresse di ribavirina
400 mg/giorno	200 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino
600 mg/giorno	400 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 1 da 200 mg alla sera
800 mg/giorno	400 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 1 da 200 mg alla sera
1000 mg/giorno	600 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera
1200 mg/giorno	600 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera

L'esperienza con Pegasys nel trattamento dei pazienti pediatrici con CHC, di età compresa tra i 3 e i 5 anni o che hanno fallito adeguati trattamenti precedenti, è limitata. Non sono disponibili dati in pazienti in età pediatrica e coinfezione HCV/HIV o con compromissione renale.

Metodo di somministrazione

Pegasys è somministrato sottocute, nell'addome o nella coscia. L'esposizione a Pegasys è stata ridotta negli studi in cui Pegasys è stato somministrato nelle braccia(vedere paragrafo 5.2).

Per la preparazione di Pegasys, utilizzare un ago e una siringa sterile.

Pegasys è progettato per la somministrazione da parte del paziente o di colui che lo assiste. Ciascun flaconcino deve essere usato da una sola persona ed è per uso singolo.

Si raccomanda una formazione appropriata per tutti coloro che non sono operatori sanitari e somministrano questo medicinale. Le "Istruzioni per l'Utilizzatore", fornite nella confezione, devono essere seguite attentamente dal paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli interferoni alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Epatite autoimmune
- Disfunzione epatica severa o cirrosi epatica scompensata
- Anamnesi di pregressa malattia cardiaca severa, compresa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti con HIV-HCV che presentino cirrosi e punteggio di Child-Pugh ≥ 6 , salvo se dovuto a iperbilirubinemia indiretta causata da medicinali quali atazanavir e indinavir
- Associazione con telbivudina (vedere paragrafo 4.5)
- Neonati e bambini fino a 3 anni, per la presenza di alcool benzilico come eccipiente (vedere paragrafo 4.4 per l'alcool benzilico)
- Nei pazienti pediatrici, in presenza o con un'anamnesi di disturbi psichiatrici, in particolare depressione grave, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sistema Nervoso Centrale (SNC) e sintomatologia psichiatrica: durante il trattamento con Pegasys ed anche nel periodo di follow-up di 6 mesi dopo il termine del trattamento, in alcuni pazienti sono stati osservati eventi avversi gravi a carico del SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentativo di suicidio. Altri eventi avversi a carico del SNC, tra cui comportamento aggressivo (talvolta diretto verso altre persone, come pensiero omicida), disturbo bipolare, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale, sono stati osservati con gli interferoni alfa. Tutti i pazienti devono essere monitorati attentamente in caso di qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. In caso si manifestino sintomi di disturbi psichiatrici, deve essere tenuta in considerazione da parte del medico la potenziale gravità di questi effetti indesiderati e deve essere considerata la necessità di un'adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere la terapia con Pegasys e di monitorare il paziente con un adeguato intervento di tipo psichiatrico.

Pazienti con presenza o storia di gravi affezioni psichiatriche: qualora il trattamento con Pegasys sia ritenuto necessario in pazienti che presentino o abbiano avuto una storia di gravi affezioni psichiatriche, esso deve essere iniziato soltanto a seguito di una adeguata diagnosi individuale e del trattamento dell'affezione psichiatrica in questione.

L'uso di Pegasys in bambini e adolescenti in presenza di un'anamnesi di gravi disturbi psichiatrici è controindicato (vedere paragrafo 4.3)

Pazienti che fanno uso/abuso di sostanze stupefacenti: i pazienti con infezione da HCV che hanno un disturbo concomitante di abuso di sostanze (alcol, cannabis, ecc) hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o esacerbazione di disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con interferone alfa. Se il trattamento con interferone alfa viene ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze deve essere attentamente valutato e adeguatamente gestito prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che includa un assistente sanitario d'igiene mentale o uno specialista di tossicodipendenze deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia e anche dopo l'interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce in caso di ricomparsa o di sviluppo di disturbi psichiatrici e utilizzo di sostanze stupefacenti.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

Durante la terapia con Pegasys +/- ribavirina fino a 48 settimane nei pazienti con età compresa tra i 3 e i 17 anni, sono comuni la perdita di peso e l'inibizione della crescita (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il beneficio atteso dal trattamento deve essere attentamente valutato alla luce degli eventi avversi osservati in bambini ed adolescenti nel corso degli studi clinici caso per caso (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). È importante considerare che il trattamento con Pegasys +/- ribavirina induce un'inibizione della crescita durante il trattamento, la cui reversibilità è incerta.

Il rischio di inibizione di crescita deve essere valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino, quali evidenza di progressione di malattia (specialmente la fibrosi), co-morbidità che possono influenzare negativamente la progressione di malattia (come la co-infezione da HIV), così come fattori prognostici di risposta (per l'infezione da HBV principalmente il genotipo di HBV e i livelli di ALT; per l'infezione da HCV principalmente il genotipo di HCV e i livelli di HCV-RNA) (vedere paragrafo 5.1)

Quando possibile, il bambino deve essere trattato al completamento dello sviluppo puberale, per ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non ci sono dati relativi a effetti a lungo termine sullo sviluppo sessuale.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Test di laboratorio prima e durante il trattamento

Prima di iniziare la terapia con Pegasys, è raccomandata per tutti i pazienti l'esecuzione di test di laboratorio standard ematologici e biochimici.

Per iniziare il trattamento possono essere considerati come valori basali i seguenti:

- Conta piastrinica ≥ 90.000 cellule/mm³
- CAN ≥ 1500 cellule/mm³
- Funzionalità tiroidea adeguatamente controllata (TSH e T4).

I test ematologici devono essere ripetuti dopo 2 e 4 settimane e quelli biochimici devono essere effettuati dopo 4 settimane. Ulteriori test devono essere effettuati periodicamente durante la terapia (compreso il monitoraggio del glucosio).

Negli studi clinici il trattamento con Pegasys è stato associato ad una diminuzione sia dei globuli bianchi totali (WBC) sia della CAN, che inizia di solito entro le prime 2 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Dopo 8 settimane di terapia ulteriori diminuzioni si sono verificate raramente. La diminuzione della CAN è risultata reversibile dopo la riduzione della dose o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.2), raggiungendo valori normali entro 8 settimane nella maggior parte dei pazienti e ritornando a valori basali in tutti i pazienti dopo circa 16 settimane.

Il trattamento con Pegasys è stato associato a diminuzioni nella conta piastrinica, che è ritornata a livelli pre-trattamento nel periodo di osservazione successivo al trattamento (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, può essere necessaria una modificazione della dose (vedere paragrafo 4.2).

La comparsa di anemia (emoglobina <10 g/dl) è stata osservata fino al 15% dei pazienti affetti da CHC in studi clinici sul trattamento di associazione con Pegasys e ribavirina. La frequenza dipende dalla durata del trattamento e dalla dose di ribavirina (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sviluppare anemia è maggiore nella popolazione femminile.

Deve essere usata cautela quando si somministra Pegasys in associazione con altri farmaci potenzialmente mielosoppressivi.

In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3 - 7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e ribavirina in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità risultava reversibile entro 4 - 6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si ripresentava dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

L'impiego della terapia di associazione con Pegasys e ribavirina in pazienti affetti da CHC risultati non responsivi a un precedente trattamento non è stata studiata in modo adeguato in pazienti che hanno interrotto la terapia precedente per reazioni avverse di natura ematologica. I medici che considerano il trattamento in questi pazienti devono valutare con attenzione i rischi e i benefici del ritrattamento.

Sistema endocrino

Sono stati riportati con l'uso di interferoni alfa, compreso Pegasys, anomalie della funzionalità tiroidea o peggioramento dei disturbi tiroidei preesistenti. Prima di iniziare la terapia con Pegasys, si devono valutare i livelli di TSH e T4. Il trattamento con Pegasys può essere iniziato o continuato nei casi in cui i livelli di TSH possono essere mantenuti nell'intervallo di normalità mediante trattamento farmacologico. Si devono determinare i livelli di TSH durante il periodo di trattamento se un paziente sviluppa sintomi clinici compatibili con una possibile disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8). Con Pegasys si sono osservati ipoglicemia, iperglicemia e diabete mellito (vedere paragrafo 4.8). I pazienti, che presentano tali condizioni cliniche e non possono essere adeguatamente monitorati, non devono iniziare Pegasys in monoterapia o in associazione con ribavirina. Se tali manifestazioni emergono in corso di trattamento e non possono essere adeguatamente monitorate, i pazienti devono interrompere la terapia con Pegasys o con Pegasys/ribavirina.

Sistema cardiovascolare

Ipertensione, aritmie sopraventricolari, scompenso cardiaco congestizio, dolore toracico e infarto miocardico sono stati associati alle terapie con interferone alfa, incluso Pegasys. Nei pazienti con preesistenti anomalie cardiache si raccomanda un controllo elettrocardiografico prima dell'inizio del trattamento con Pegasys. In caso di peggioramento della malattia cardiovascolare, la terapia deve essere sospesa o interrotta. In pazienti con malattia cardiovascolare, l'anemia può rendere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con ribavirina (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità epatica

In pazienti che sviluppano evidenza di scompenso epatico durante il trattamento, Pegasys deve essere interrotto. Si è osservato nei pazienti trattati con Pegasys, inclusi quelli con una risposta virale, un aumento dei livelli delle ALT al di sopra del basale. Quando l'aumento dei livelli delle ALT è progressivo e clinicamente significativo, nonostante la riduzione della dose, o è accompagnato da aumento della bilirubina diretta, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nella CHB, al contrario della CHC, esacerbazioni della malattia durante la terapia non sono rare e sono caratterizzate da transitori e potenzialmente significativi incrementi dei livelli sierici di ALT. Negli studi clinici con Pegasys nell'epatite B, marcati picchi di transaminasi sono stati accompagnati da lievi modificazioni in altre misurazioni della funzionalità epatica e senza evidenza di scompenso epatico. In circa la metà dei casi di incrementi maggiori di 10 volte l'ULN, la dose di Pegasys è stata ridotta o sospesa finché tali innalzamenti di transaminasi non si fossero abbassati, mentre il resto della terapia è continuato immutato. Un monitoraggio più frequente della funzionalità epatica è stato raccomandato in tutti i casi.

Ipersensibilità

Durante la terapia con interferone alfa sono state raramente osservate reazioni di ipersensibilità acute e serie (ad es. orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi). In questo caso, la terapia deve essere interrotta e deve essere istituita immediatamente una terapia medica appropriata. Episodi di rash transitori non necessitano di interruzione del trattamento.

Malattia autoimmune

Durante il trattamento con interferoni alfa è stato segnalato lo sviluppo di autoanticorpi e di disturbi autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di disturbi autoimmuni possono essere esposti a un rischio maggiore. I pazienti che presentano segni o sintomi compatibili con i disturbi autoimmuni devono essere valutati con cautela e deve essere rivalutato il rapporto rischio-beneficio della terapia continuata con interferone (vedere anche *Sistema endocrino* ai paragrafi 4.4 e 4.8).

In pazienti affetti da CHC trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disordine 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 sospeso e deve essere presa in considerazione la terapia steroidea (vedere paragrafo 4.8).

Febbre/infezioni

Mentre la febbre può essere associata alla sindrome simil-influenzale comunemente riportata durante la terapia con interferone, altre cause di febbre persistente, in particolare infezioni gravi (di origine batterica, virale o micotica), devono essere escluse, in particolare in pazienti con neutropenia. Infezioni gravi (batteriche, virali, fungine) e sepsi sono state descritte durante il trattamento con alfa-interferoni, tra cui Pegasys. In questi casi deve essere iniziata immediatamente una terapia anti-infettiva appropriata e deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia.

Disturbi oculari

Con Pegasys sono stati segnalati rari casi di retinopatia, che comprendevano emorragia retinica, essudati cotonosi, papilledema, neuropatia ottica e ostruzione della vena o dell'arteria retinica, che possono portare a perdita dell'acuità visiva. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita oculistica basale. Ogni paziente con diminuzione o perdita dell'acuità visiva deve sottoporsi ad un esame oftalmologico immediato e completo. I pazienti sia adulti che in età pediatrica con disturbi oftalmologici preesistenti (ad es. retinopatia diabetica o ipertensiva) devono essere sottoposti ad esami oftalmologici periodici durante la terapia con Pegasys. Il trattamento con Pegasys deve essere interrotto in pazienti che sviluppano nuovi disturbi oftalmologici o loro peggioramenti.

Disturbi polmonari

Con Pegasys sono stati riportati sintomi polmonari, inclusi dispnea, infiltrati polmonari e polmonite. In caso di persistenti o anomali infiltrati polmonari o danno della funzionalità polmonare, il trattamento deve essere interrotto.

Alterazioni della cute

L'uso di interferoni alfa è stato associato a esacerbazione o scatenamento di psoriasi e sarcoidosi. Pegasys deve essere usato con cautela in pazienti con psoriasi e nei casi di comparsa o peggioramento di lesioni psoriasiche deve essere considerata l'interruzione della terapia.

Trapianto

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Pegasys e ribavirina non sono state determinate in pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di altri organi. Con Pegasys, da solo o in combinazione con ribavirina, sono stati riportati casi di rigetto di trapianto epatico e renale.

Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei singoli farmaci antiretrovirali che devono essere assunti contemporaneamente alla terapia HCV per la conoscenza e il trattamento delle tossicità specifiche di ciascun prodotto e per la possibilità che vi siano tossicità sovrapponibili con Pegasys con o senza ribavirina. Nello studio NR15961, nei pazienti trattati contemporaneamente con stavudina e interferone con o senza ribavirina, l'incidenza di pancreatite e/o acidosi lattica è stata del 3% (12/398).

I pazienti coinfectati con HIV e trattati con terapia HAART presentano un aumentato rischio di sviluppare acidosi lattica. Pertanto si deve esercitare cautela quando si aggiungono Pegasys e ribavirina alla terapia HAART (vedere l'RCP della ribavirina).

I pazienti coinfectati con un grado avanzato di cirrosi e trattati con terapia HAART presentano anche un aumentato rischio di scompenso epatico ed eventualmente morte quando trattati con ribavirina in associazione con interferoni, compreso Pegasys. Le variabili al basale che possono essere associate a scompenso epatico in pazienti cirrotici coinfectati comprendono: aumento della bilirubina sierica, diminuzione dell'emoglobina, aumento della fosfatasi alcalina o diminuzione della conta piastrinica e trattamento con didanosina (ddI).

L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento i pazienti coinfectati devono essere attentamente monitorati al fine di individuare segni e sintomi di scompenso epatico (comprensivi di ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento da varici esofagee, sintesi epatica compromessa; ad esempio punteggio di Child Pugh uguale a 7 o superiore). Il punteggio di Child Pugh può essere influenzato da fattori correlati al trattamento (cioè iperbilirubinemia indiretta, ipoalbuminemia) e non necessariamente attribuibile a scompenso epatico. Il trattamento con Pegasys deve essere interrotto immediatamente nei pazienti con segni di scompenso epatico.

Nei pazienti coinfectati con HIV-HCV, sono disponibili dati limitati relativi all'efficacia e alla sicurezza in pazienti con conte CD4 inferiori a 200 cellule/ μ l. I pazienti con basse conte CD4 devono quindi essere trattati con cautela.

Disordini dentali e periodontali

Disordini dentali e periodontali, che possono portare alla perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti trattati con Pegasys e ribavirina in associazione. Inoltre, la xerostomia può indurre un effetto dannoso sui denti e sulle membrane mucose della bocca, durante schemi terapeutici prolungati con la associazione di Pegasys e ribavirina. I pazienti devono lavare i propri denti energicamente due volte al giorno e sottoporsi a regolari visite di controllo dentali. Inoltre, alcuni pazienti potrebbero presentare vomito. In tal caso, essi devono essere consigliati ad un'ulteriore igiene dentale dopo il vomito.

Uso di peginterferone come monoterapia di mantenimento a lungo termine (uso non approvato)

In uno studio randomizzato e controllato, condotto in USA (HALT-C) in pazienti HCV non responder con vari gradi di fibrosi, nel quale è stato studiato il trattamento per 3,5 anni con Pegasys 90 microgrammi a settimana in monoterapia, non sono state osservate riduzioni significative del tasso di progressione della fibrosi o degli eventi clinici correlati.

Eccipienti

Pegasys contiene alcol benzilico. Non deve essere somministrato ai bambini prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei lattanti e nei bambini fino a 3 anni di età.

Pegasys contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La somministrazione di Pegasys 180 microgrammi una volta alla settimana per 4 settimane in soggetti maschi sani non ha evidenziato alcun effetto sui profili farmacocinetici di mefentoina, dapsonsone, debrisoquina e tolbutamide; ciò suggerisce che Pegasys non ha effetti sull'attività metabolica *in vivo* degli isoenzimi 3A4, 2C9, 2C19 e 2D6 del citocromo P450.

Nello stesso studio, è stato osservato un aumento del 25% nell'AUC della teofillina (marker dell'attività del citocromo P450 1A2) e questo dimostra che Pegasys è un inibitore dell'attività del citocromo P450 1A2. Le concentrazioni sieriche di teofillina devono essere monitorate e occorre prevedere un appropriato aggiustamento della dose di teofillina in pazienti che assumono contemporaneamente teofillina e Pegasys. L'interazione tra teofillina e Pegasys è probabilmente massima dopo più di 4 settimane di terapia con Pegasys.

Pazienti monoinfetti da virus HCV e pazienti monoinfetti da virus HBV

In uno studio di farmacocinetica su 24 pazienti con infezione da HCV che ricevevano in concomitanza una terapia di mantenimento con metadone (dose mediana 95 mg; range 30 mg-150 mg), il trattamento con Pegasys 180 microgrammi s.c. una volta alla settimana per 4 settimane era associato a livelli medi di metadone che erano dal 10 al 15% più elevati rispetto al basale. Il significato clinico di questa condizione è sconosciuto; tuttavia i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di tossicità da metadone. Specialmente in pazienti ad alte dosi di metadone, si deve considerare il rischio di un allungamento dell'intervallo QT.

La ribavirina, essendo dotata di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di peginterferone alfa-2a e ribavirina in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di ribavirina e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

I risultati da sottostudi di farmacocinetica dei trial pivotal di fase III non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche tra Pegasys e lamivudina in pazienti affetti da HBV o tra Pegasys e ribavirina in pazienti affetti da HCV.

Uno studio clinico che ha valutato l'associazione di telbivudina 600 mg al giorno con interferone pegilato alfa-2a 180 microgrammi una volta alla settimana per via sottocutanea per il trattamento dell'HBV, indica che la combinazione è associata ad un aumentato rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto; quindi la co-somministrazione di telbivudina e altri interferoni (pegilati o standard) può anche comportare un rischio eccessivo. Inoltre, il beneficio dell'associazione di telbivudina con interferone alfa (pegilato o standard) non è attualmente stabilito. Pertanto, la combinazione di Pegasys con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con coinfezione da HIV-HCV

Non è stata osservata alcuna evidenza apparente di interazioni farmacologiche in 47 pazienti con coinfezione da HIV-HCV che hanno completato un sottostudio farmacocinetico della durata di 12 settimane allo scopo di esaminare l'effetto della ribavirina sulla fosforilazione intracellulare di alcuni inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (lamivudina e zidovudina o stavudina). Tuttavia, dato l'elevato grado di variabilità, gli intervalli di confidenza risultavano piuttosto ampi. L'esposizione plasmatica della ribavirina non sembrava influenzata dalla somministrazione concomitante degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. L'esposizione a didanosina o al suo metabolita attivo (dideossiadenosina 5'-trifosfato) aumenta *in vitro* in caso di somministrazione concomitante di ribavirina. In seguito all'uso di ribavirina, sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale e di neuropatia periferica, pancreatite ed iperlattacemia sintomatica/acidosi lattica.

È stato riportato un peggioramento dell'anemia dovuto alla ribavirina quando la zidovudina è parte del regime utilizzato per trattare l'HIV, sebbene l'esatto meccanismo debba ancora essere chiarito. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Occorre prendere in considerazione la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime di associazione a terapia anti-retrovirale se questo è già in corso. Questo è particolarmente importante in pazienti con anamnesi di anemia indotta da zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono o sono limitati i dati derivanti dall'uso del peginterferone alfa-2a in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pegasys deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il possibile beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se metaboliti del peginterferone alfa-2a vengano escreti nel latte materno. A causa di potenziali reazioni avverse nei neonati durante l'allattamento, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di peginterferone alfa-2a sulla fertilità nelle donne. Si è osservato un prolungamento del ciclo mestruale con peginterferone alfa-2a nelle femmine di scimmia (vedere paragrafo 5.3).

Uso con ribavirina

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogenici e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. La terapia con ribavirina è controindicata nella donne in stato di gravidanza. Deve essere prestata estrema cautela per evitare gravidanze nelle pazienti o nelle compagne di pazienti maschi che assumono Pegasys in associazione con ribavirina. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Fare riferimento all'RCP della ribavirina.

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

Pegasys altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che sviluppano capogiri, confusione, sonnolenza o astenia devono essere avvertiti di astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Epatite cronica B in pazienti adulti

Nelle sperimentazioni cliniche che prevedevano 48 settimane di trattamento e 24 settimane di follow-up, il profilo di sicurezza di Pegasys nella CHB è risultato simile a quello osservato nella CHC. Fatta eccezione per la piressia, la frequenza della maggior parte delle reazioni avverse segnalate si è rivelata notevolmente inferiore nei pazienti affetti da CHB trattati con Pegasys in monoterapia rispetto ai pazienti affetti da CHC trattati con Pegasys in monoterapia (vedere Tabella 9). Durante gli studi, l'88% dei pazienti trattati con Pegasys e il 53% di quelli appartenenti al gruppo di confronto lamivudina hanno manifestato eventi avversi, mentre il 6% e il 4% dei pazienti trattati rispettivamente con Pegasys e lamivudina hanno sviluppato eventi avversi gravi. Il 5% dei pazienti ha abbandonato la terapia con Pegasys a causa di eventi avversi o anomalie di laboratorio, mentre meno dell'1% dei pazienti ha cessato il trattamento con lamivudina per le stesse ragioni. Il tasso di abbandono dei pazienti con cirrosi è risultato simile a quello riscontrato nella popolazione globale in ciascun gruppo di trattamento.

Epatite cronica C in pazienti adulti

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse più comunemente segnalate con Pegasys sono simili a quelle segnalate con interferone alfa-2a (vedere Tabella 9). Le reazioni avverse più frequentemente segnalate con Pegasys 180 microgrammi erano per la maggior parte di gravità da lieve a moderata ed erano trattabili senza dover modificare le dosi o sospendere la terapia.

Epatite cronica C in pazienti precedentemente non responsivi

Nel complesso il profilo di sicurezza di Pegasys in associazione con ribavirina in pazienti precedentemente non responsivi è stato simile a quello dei pazienti mai trattati in precedenza. In uno studio clinico condotto su pazienti non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa-2b pegilato/ribavirina, che ha esposto i pazienti a 48 o 72 settimane di trattamento, la frequenza della sospensione del trattamento per eventi avversi o anomalie di laboratorio derivanti dal trattamento con Pegasys e ribavirina è stata rispettivamente del 6 % e del 7 % nel braccio di trattamento per 48 settimane e rispettivamente del 12% e 13% nel braccio di trattamento per 72 settimane. Analogamente, per i pazienti con cirrosi o transizione a cirrosi, la frequenza della sospensione del trattamento con Pegasys e ribavirina è stata più elevata nei bracci di trattamento di 72 settimane (13 % e 15 %) rispetto ai bracci di trattamento di 48 settimane (6 % e 6 %). I pazienti che si erano ritirati dalla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b/ribavirina per tossicità ematologica sono stati esclusi dallo studio.

In un altro studio clinico i pazienti non responsivi con fibrosi avanzata o cirrosi (punteggio di Ishak di 3-6) e una bassa conta piastrinica al basale ($50.000 \text{ cellule/mm}^3$) sono stati trattati per 48 settimane. Le anomalie ematologiche evidenziate da test di laboratorio che si sono osservate nel corso delle prime 20 settimane dello studio includevano anemia (il 26 % dei pazienti ha manifestato un livello dell'emoglobina $< 10 \text{ g/dl}$), neutropenia (il 30 % ha manifestato un valore di CAN $< 750 \text{ cellule/mm}^3$) e trombocitopenia (il 13 % ha manifestato una conta piastrinica $< 50.000 \text{ cellule/mm}^3$) (vedere paragrafo 4.4).

Epatite cronica C e co-infezione da HIV

In pazienti con coinfezione da HIV-HCV, i profili clinici di reazione avversa riportati in seguito al trattamento con Pegasys, in monoterapia o in associazione con ribavirina, erano simili a quelli osservati in pazienti monoinfettati da HCV. Nei pazienti affetti da HIV-HCV trattati con Pegasys in associazione con ribavirina altri effetti indesiderati sono stati riportati in $\geq 1\%$ fino a $\leq 2\%$ dei pazienti: iperlattacidemia/acidosi lattica, influenza, polmonite, labilità emotiva, apatia, tinnito, dolore faringolaringeo, cheilite, lipodistrofia acquisita e cromaturia. Il trattamento con Pegasys è stato associato ad una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ nelle prime 4 settimane, non accompagnata da una riduzione della percentuale di cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito della riduzione della dose o della sospensione della terapia. L'impiego di Pegasys non ha avuto alcun impatto negativo osservabile sul controllo della viremia dell'HIV sia durante la terapia che al follow-up. Dati limitati sulla sicurezza sono disponibili per quanto riguarda i pazienti coinfezati con conta delle cellule CD4+ < 200/ μ l.

Lista tabulata delle reazioni avverse

La Tabella 9 riassume gli effetti indesiderati segnalati con Pegasys in monoterapia in pazienti adulti affetti da epatite cronica B o epatite cronica C e con Pegasys in associazione con ribavirina per pazienti con epatite cronica C. Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici sono raggruppati in accordo alla frequenza come segue: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), molto rari ($< 1/10.000$). Per report spontanei di effetti indesiderati provenienti dall'esperienza post-marketing, la frequenza non è nota (non è possibile stimarla dai dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Tabella 9: Effetti indesiderati riportati con Pegasys in monoterapia per CHB o CHC o in associazione con ribavirina per pazienti con CHC negli studi clinici o nell'esperienza post-marketing

Classificazione Sistemica Organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni		Bronchite infezione delle vie aeree superiori, candidosi orale, herpes simplex, infezioni micotiche, virali e batteriche	Polmonite, infezione cutanea	Endocardite, otite esterna		Sepsi
Tumori benigni e maligni			Tumore epatico			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia anemia, linfodenopatia		Pancitopenia	Anemia aplastica	Aplasia pura dei globuli rossi
Disturbi del sistema immunitario			Sarcoidosi, tiroidite	Anafilassi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide	Porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica	Rigetto di trapianto di fegato e rene, malattia di Vogt-Koyanagi-Harada
Patologie endocrine		Ipotiroidismo, ipertiroidismo	Diabete	Chetoacidosi diabetica		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Disidratazione			
Disturbi psichiatrici	Depressione*, ansia, insonnia*	Aggressività alterazione dell'umore, disturbi emozionali, nervosismo, diminuzione del desiderio sessuale	Ideazione suicidaria, allucinazioni	Suicidio, disturbi psicotici		Mania, disordini bipolari, ideazione omicida
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri*, riduzione della concentrazione	Sincope, emicrania diminuzione della memoria, debolezza, ipoestesia, iperestesia, parestesia, tremore, disturbi del gusto, incubi notturni, sonnolenza	Neuropatia periferica	Coma, convulsioni, paralisi facciale		Ischemia cerebrale
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, dolore oculare, infiammazione oculare, xerofthalmia	Emorragia retinica	Neuropatia ottica, papilledema, retinopatia vascolare, retinopatia, ulcera corneale	Perdita della vista	Distacco sieroso della retina, neurite ottica

Classificazione Sistemica Organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, otalgia	Perdita dell'udito			
Patologie cardiache		Tachicardia, edema periferico, palpitazioni		Infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopatia, angina, aritmia, fibrillazione atriale, pericardite, tachicardia sopraventricolare		
Patologie vascolari		Vampate	Ipertensione	Emorragia cerebrale, vasculite		Ischemia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse	Dispnea da sforzo, epistassi, nasofaringite, congestione dei seni nasali e paranasali, congestione nasale, rinite, mal di gola	Sibili	Polmonite interstiziale che include esito letale, embolia polmonare		Ipertensione arteriosa polmonare [§]
Patologie gastrointestinali	Diarrea*, nausea*, dolore addominale*	Vomito, dispepsia, disfagia, ulcerazioni della bocca, emorragia gengivale, glossite, stomatite, flatulenza secchezza delle fauci	Emorragia gastrointestinale	Ulcera peptica, pancreatite		Colite ischemica, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari			Disfunzione epatica	Compromissione epatica, colangite, steatosi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite, prurito, secchezza cutanea	Psoriasi, orticaria, eczema rash, aumento della sudorazione, disturbi cutanei, reazione di fotosensibilità, sudori notturni			Sindrome di Stevens-Johnson necrolisi epidermica tossica, angioedema, eritema multiforme	

Classificazione Sistemica Organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia	Mal di schiena, artrite, debolezza muscolare, dolore osseo, dolore al collo, dolore muscolo-scheletrico, crampi muscolari		Miosite		Rabdomiolisi
Patologie urinarie e renali				Insufficienza renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, brividi*, dolore*, astenia, affaticamento, reazione al sito di iniezione*, irritabilità*	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, letargia, vampate, sete				
Esami diagnostici		Perdita di peso				
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni procedurali				Sovradosaggio di sostanza		

* Queste reazioni avverse sono state comuni ($\geq 1/100$ - $< 1/10$) nei pazienti con CHB trattati con Pegasys in monoterapia § Definizione per classe farmacologica per i medicinali contenenti interferone, vedere di seguito "Ipertensione arteriosa polmonare".

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipertensione arteriosa polmonare

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.

Valori di laboratorio

Il trattamento con Pegasys è risultato associato con anomalie dei valori di laboratorio: aumento delle ALT, aumento della bilirubina, disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, ipocalcemia, ipofosfatemia), iperglicemia, ipoglicemia e aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4). Fino al 2% dei pazienti, sia con Pegasys in monoterapia sia con trattamento di associazione con ribavirina, ha segnalato un aumento dei livelli delle ALT che ha portato a una modificazione della dose o alla sospensione del trattamento.

Il trattamento con Pegasys è risultato associato con diminuzioni dei valori ematologici (leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia ed emoglobina), che generalmente migliorano con la modificazione della dose, e ritornano ai valori pre-trattamento entro 4-8 settimane dal termine del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Neutropenia moderata (CAN: 0,749 - 0,5 x 10⁹/l) e severa (CAN: < 0,5 x 10⁹/l) è stata osservata rispettivamente nel 24% (216/887) e nel 5% (41/887) dei pazienti che hanno ricevuto Pegasys 180 microgrammi e ribavirina 1000/1200 milligrammi per 48 settimane.

Anticorpi anti-interferone

L'1-5% dei pazienti trattati con Pegasys ha sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-interferone. Come con altri interferoni, si è osservata una maggiore incidenza di anticorpi neutralizzanti nella CHB. Tuttavia, in nessuna delle due patologie vi è stata correlazione con una mancata risposta terapeutica.

Funzionalità tiroidea

Il trattamento con Pegasys è stato associato ad anomalie clinicamente significative nei valori di funzionalità tiroidea che hanno richiesto un intervento clinico (vedere paragrafo 4.4). La frequenza osservata (4,9%) in pazienti trattati con Pegasys e ribavirina (NV15801) è simile a quella osservata con altri interferoni.

Valori di laboratorio in pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Sebbene tossicità ematologiche quali neutropenia, trombocitopenia ed anemia si siano verificate con maggior frequenza in pazienti con HIV-HCV, la maggior parte di esse è stata trattata mediante la modificazione della dose e l'impiego di fattori della crescita e solo di rado ha richiesto la sospensione anticipata del trattamento. La diminuzione dei livelli di CAN al di sotto di 500 cellule/mm³ è stata osservata rispettivamente nel 13% e nell'11% dei pazienti che ricevevano Pegasys in monoterapia e in terapia di associazione. È stata osservata una diminuzione delle piastrine al di sotto di 50.000 cellule/mm³ rispettivamente nel 10% e nell'8% dei pazienti che ricevevano Pegasys in monoterapia e in terapia di associazione. Rispettivamente nel 7% e nel 14% dei pazienti trattati con Pegasys in monoterapia o in terapia di associazione è stata segnalata anemia (emoglobina < 10 g/dl).

Popolazione pediatrica

Epatite cronica B

In una sperimentazione clinica (YV25718) condotta su 111 pazienti in età pediatrica tra i 3 e i 17 anni trattati con Pegasys per 48 settimane, il profilo di sicurezza è risultato comparabile a quello osservato negli adulti affetti da CHB e nei pazienti in età pediatrica affetti da CHC.

Nei pazienti trattati con Pegasys nell'ambito dello studio YV25718, tra il basale e la Settimana 48 di trattamento, le variazioni medie dello Z-score dell'altezza e del peso per età erano rispettivamente a -0,07 (n=108) e -0,21 (n=106) in confronto a -0,01 (n=47) e -0,08 (n=47) nei pazienti non trattati. Alla Settimana 48 del trattamento con Pegasys è stata osservata rispetto alle curve di crescita di riferimento una riduzione percentile dell'altezza o del peso di oltre 15 percentili nel 6% e nel 13% dei pazienti rispettivamente per l'altezza e per il peso. Nel gruppo non trattato, tale riduzione è stata invece registrata nel 2% e nel 9% dei pazienti rispettivamente per l'altezza e per il peso. Nella maggior parte dei pazienti è stata osservata una ripresa della crescita post-trattamento in studi di follow-up a breve termine (81% fino a 2 anni) e a lungo termine (82% fino a 5 anni).

Epatite cronica C

In uno studio clinico condotto in 114 pazienti in età pediatrica (dai 5 ai 7 anni di età) trattati con Pegasys in monoterapia o in associazione con ribavirina (vedere paragrafo 5.1), modifiche di dose si sono rese necessarie in circa un terzo dei pazienti, più comunemente per la comparsa di neutropenia e anemia. In generale, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti in età pediatrica era simile a quello osservato negli adulti. Negli studi pediatrici, le reazioni avverse prevalenti nei pazienti trattati con Pegasys in associazione con ribavirina fino a 48 settimane sono stati la sindrome simil-influenzale (91%), mal di testa (64%), disturbi gastrointestinali (56%) e reazioni al sito di iniezione (45%). Un elenco completo di reazioni avverse riportate in questo gruppo di trattamento (n=55) è fornito in Tabella 10. Sette pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione di Pegasys e ribavirina per 48 settimane hanno interrotto il trattamento per motivi di sicurezza (depressione, disturbi psichiatrici, perdita transitoria della vista, essudati retinici, iperglicemia, diabete mellito di tipo 1 e anemia). La

maggior parte delle reazioni avverse riportate nello studio sono state di severità lieve o moderata. Reazioni avverse severe sono state riportate in 2 pazienti in trattamento nel gruppo della terapia di combinazione di Pegasys e ribavirina (iperglicemia e colecistectomia).

Nei pazienti in età pediatrica è stata osservata un'inibizione della crescita (vedere paragrafo 4.4). Dopo 48 settimane di trattamento, i pazienti in età pediatrica sottoposti a terapia di associazione a base di Pegasys e ribavirina hanno evidenziato un ritardo nell'aumento di peso e altezza rispetto al basale. Durante il trattamento è stata registrata una riduzione dei percentili "peso per età" e "altezza per età" rispetto alla popolazione di riferimento. Alla fine dei 2 anni di follow-up post-trattamento, la maggior parte dei pazienti è ritornata ai percentili delle curve di crescita di riferimento basali, sia per il peso che per l'altezza (il percentile del peso medio era pari al 64% al basale e al 60% 2 anni dopo il trattamento; il percentile dell'altezza media era pari al 54% al basale e al 56% 2 anni dopo il trattamento). Alla fine del trattamento, il 43% dei pazienti ha manifestato una riduzione percentile del peso uguale o superiore a 15 percentili, mentre il 25% (13 su 53) ha presentato una riduzione percentile dell'altezza uguale o superiore a 15 percentili sulle curve di crescita di riferimento. Due anni dopo il trattamento, il 16% (6 su 38) dei pazienti si è mantenuto al di sotto della curva del peso basale di almeno 15 percentili, mentre l'11% (4 su 38) si è mantenuto al di sotto della curva dell'altezza basale di almeno 15 percentili.

Il 55% (21 su 38) dei soggetti che hanno completato lo studio originale è stato arruolato nel follow-up a lungo termine della durata massima di 6 anni post-trattamento. Lo studio ha dimostrato che la ripresa della crescita a 2 anni post-trattamento si è mantenuta fino a 6 anni dopo il trattamento. Per quanto riguarda alcuni soggetti che a 2 anni post-trattamento erano al di sotto della curva dell'altezza basale di almeno 15 percentili, a 6 anni post-trattamento è stato osservato un ritorno a percentili dell'altezza sovrapponibili al basale o è stato identificato un fattore causale non correlato al trattamento. L'entità dei dati disponibili non è sufficiente a concludere che l'inibizione della crescita causata dall'esposizione a Pegasys sia sempre reversibile.

Tabella 10: Reazioni avverse riportate tra pazienti pediatrici con infezione da HCV e assegnati a Pegasys più ribavirina nello studio NV17424

Classificazione Sistemica Organica	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni		Mononucleosi infettiva, faringite streptococcica, influenza, gastroenterite virale, candidiasi, gastroenterite, ascesso dentale, orzaio, infezione delle vie urinarie, nasofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Iperglicemia, diabete mellito di tipo 1
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Depressione, ansia, allucinazioni, comportamento anomalo, aggressività, rabbia, disturbo da deficit di attenzione/ipertattività
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Vertigini, disturbi dell'attenzione, emicrania
Patologie dell'occhio		Cecità transitoria, essudati retinici, disturbi della vista, irritazione dell'occhio, dolore all'occhio, prurito all'occhio
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Dolore all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi
Patologie gastrointestinali	Disturbi gastrointestinali	Dolore dell'addome superiore, stomatite, nausea, stomatite aftosa, disturbi del cavo orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito, alopecia	Gonfiore del viso, eruzioni da farmaci

Classificazione Sistemica Organica	Molto comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico, e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico	Mal di schiena, dolore alle estremità
Patologie urinarie e renali		Disuria, incontinenza, disturbi delle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Perdite vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome simil-influenzale, reazioni al sito d'iniezione, irritabilità, affaticamento	Piressia, ematoma al sito d'iniezione, dolore
Indagini diagnostiche		Valutazione psichiatrica anormale
Procedure mediche e chirurgiche		Estrazione dentale colecistectomia
Condizioni sociali		Problemi educativi

Valori di laboratorio

Riduzioni dei valori di emoglobina, neutrofili, piastrine o aumenti dei livelli di ALT possono richiedere una riduzione della dose o l'interruzione permanente del trattamento (vedere paragrafo 4.2). La maggior parte delle anomalie di laboratorio osservate nel corso dello studio clinico sono rientrate nei valori basali poco tempo dopo l'interruzione del trattamento.

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 stati riportati sovradosaggi da due iniezioni in giorni consecutivi (anziché con un intervallo settimanale) fino ad una iniezione al giorno per 1 settimana (cioè 1260 microgrammi a settimana). Nessuno di questi pazienti ha sviluppato eventi insoliti, gravi o che limitano il trattamento. Sono state somministrate dosi settimanali fino a 540 e 630 microgrammi in studi clinici con pazienti affetti da carcinoma renale e leucemia mieloide cronica, rispettivamente. La tossicità dose-limitante era dovuta ad astenia, aumento degli enzimi epatici, neutropenia e piastrinopenia, in linea con la terapia con interferone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanza ad azione immunostimolante, interferone, codice ATC: L03AB11

Meccanismo d'azione

La coniugazione di PEG (bis-monometossi polietilenglicole) all'interferone alfa-2a forma un interferone alfa-2a pegilato (Pegasys). Pegasys possiede *in vitro* le attività antivirale e antiproliferativa caratteristiche dell'interferone alfa-2a.

L'interferone alfa-2a è coniugato con bis-[monometossi polietilenglicole] con un grado di sostituzione di una mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 60.000, di cui la porzione proteica costituisce circa 20.000.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti responders affetti da epatite C che hanno ricevuto un trattamento con Pegasys 180 microgrammi i livelli di HCV-RNA si riducono con un andamento bifasico. La prima fase della caduta si verifica da 24 a 36 ore dopo la somministrazione della prima dose di Pegasys, ed è seguita dalla seconda fase della caduta che continua successivamente tra la 4a e la 16a settimana nei pazienti con risposta sostenuta. Nei pazienti trattati con la associazione di ribavirina e interferone alfa-2a pegilato o interferone alfa, la ribavirina non ha un effetto significativo sulla cinetica virale iniziale delle prime 4-6 settimane.

Efficacia e sicurezza cliniche

Epatite cronica B

Predittività di risposta

Una metanalisi condotta a livello dei pazienti su 9 studi clinici realizzati con Pegasys (n = 1.423) in soggetti affetti da CHB HBeAg-positivi e HBeAg-negativi ha dimostrato che, in alcuni genotipi, i livelli di HBsAg e HBV DNA alla Settimana 12 di trattamento sono predittivi dell'esito finale della terapia alla Settimana 24 post-trattamento. Le caratteristiche operative di questi biomarcatori sono presentate nella Tabella 11. Non è possibile identificare un unico biomarcatore con *cut-off* per ottimizzare tutte le caratteristiche operative (valore predittivo negativo [NPV], sensibilità, specificità) e pratiche (semplicità, praticità). Nel contesto di un particolare quadro clinico occorre valutare la possibilità di interrompere anticipatamente il trattamento.

Nei pazienti HBeAg-positivi con infezione da HBV di genotipo B e C, livelli di HBsAg > 20.000 UI/ml o di HBV DNA > 8 log₁₀ UI/ml alla Settimana 12 dopo l'inizio del trattamento sono associati a un'alta probabilità di mancato conseguimento della sierconversione HBeAg e di livelli di HBV-DNA < 2.000 UI/ml a 24 settimane post-trattamento (NPV > 90%). Nell'HBV di genotipo A e D, la dimensione dei sottogruppi non era sufficiente per poter essere analizzata.

Nei pazienti HBeAg-negativi con infezione da HBV di genotipo D, livelli di HBsAg > 20.000 UI/ml o di HBV DNA > 6,5 log₁₀ UI/ml alla Settimana 12 dopo l'inizio del trattamento sono associati a un'alta probabilità di mancato conseguimento di livelli di HBV DNA < 2.000 UI/ml e della normalizzazione dei valori di ALT alla Settimana 24 post-trattamento. La dimensione del sottogruppo con HBV di genotipo A non era sufficiente per poter essere analizzata. Nei pazienti HBeAg-negativi con infezione da HBV di genotipo B o C non è possibile identificare alcun biomarcatore dalla performance accettabile.

Esiste la possibilità di prendere in considerazione altri biomarcatori in corso di trattamento che sono stati oggetto di pubblicazione e che risultano predittivi dell'esito finale della terapia con Pegasys.

Tabella 11: Performance di singoli biomarcatori alla Settimana 12 di terapia in pazienti affetti da CHB HBeAg-positivi e HBeAg-negativi in funzione del genotipo

Genotipo	Cut-off (UI/ml)	NPV	Sensibilità	Specificità
HBeAg-positivi^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativi^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = valore predittivo negativo. Sensibilità= % di tutti i responsivi che non hanno raggiunto il livello di sospensione del trattamento (stopping rule). Specificità=% di pazienti non responsivi che hanno raggiunto il livello di sospensione del trattamento (stopping rule).

(a) La risposta al trattamento dei pazienti HBeAg-positivi è stata definita come sierconversione HBeAg (intesa come perdita di HBeAg e presenza di anti-HBe) + livelli di HBV DNA < 2.000 UI/ml a 6 mesi post-trattamento. La risposta al

trattamento dei pazienti HBeAg-negativi è stata invece definita come livelli di HBV DNA < 2.000 UI/ml + normalizzazione dei valori di ALT a 6 mesi post-trattamento.

Tutti gli studi clinici hanno reclutato pazienti con CHB che avevano replicazione virale attiva misurata con HBV DNA, elevati livelli di ALT e biopsia epatica coerente con epatite cronica. Lo studio WV16240 ha reclutato pazienti positivi per HBeAg, mentre lo studio WV16241 ha reclutato pazienti negativi per HBeAg e positivi per anti-HBe. In entrambi gli studi la durata del trattamento è stata di 48 settimane, con 24 settimane di follow-up senza trattamento. Entrambi gli studi hanno confrontato Pegasys più placebo verso Pegasys più lamivudina verso lamivudina da sola. Nessun paziente coinfecto HBV-HIV è stato incluso in questi studi clinici.

I tassi di risposta al termine del follow-up per i due studi sono riportati nella Tabella 12. Nello studio WV16240, gli endpoints primari di efficacia sono stati la seroconversione HBeAg e l'HBV-DNA al di sotto di 10^5 copie/ml. Nello studio WV16241, gli endpoints primari di efficacia sono stati la normalizzazione dei livelli di ALT e l'HBV-DNA al di sotto di 2×10^4 copie/ml. L'HBV DNA è stato misurato con COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (limite di rilevazione 200 copie/ml).

Un totale di 283 pazienti su 1351 (21%) aveva fibrosi o cirrosi avanzata, 85 su 1351 (6%) aveva cirrosi. Non si è avuta alcuna differenza nel tasso di risposta tra questi pazienti e quelli senza fibrosi o cirrosi avanzata.

Tabella 12: Risposte sierologiche, virologiche e biochimiche nella CHB

Parametro di risposta	HBeAg positivi Studio WV16240			HBeAg negativi / anti-HBe positivi Studio WV16241		
	Pegasys 180 mcg e Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg e Lamivudina 100 mg (N=271)	Lamivudina 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg e Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg e Lamivudina 100 mg (N=179)	Lamivudina 100 mg (N=181)
Siero-conversione HBeAg	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Risposta* dell'HBV DNA	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalizzazione ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Siero-conversione HBsAg	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

*Per pazienti HBeAg-positivi: HBV DNA < 10^5 copie/ml

Per pazienti HBeAg-negativi / anti-HBe-positivi: HBV DNA < 2×10^4 copie/ml

Valore di p (verso lamivudina) $\leq 0,01$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

La risposta istologica era simile nei tre gruppi di trattamento di ciascun studio; tuttavia, i pazienti con una risposta sostenuta dopo 24 settimane dalla fine del trattamento avevano una probabilità significativamente maggiore di mostrare anche un miglioramento istologico.

Tutti i pazienti che avevano completato gli studi di fase III erano idonei ad entrare in uno studio di follow-up a lungo termine (WV16866). Tra i pazienti provenienti dallo studio WV16240, che avevano ricevuto Pegasys in monoterapia ed erano entrati nello studio di follow-up a lungo termine, la percentuale di seroconversione HBeAg sostenuta 12 mesi dopo il termine della terapia era del 48% (73/153). Nei pazienti che avevano ricevuto Pegasys in monoterapia nello studio WV16241, le percentuali di risposta HBV-DNA e di normalizzazione dei livelli di ALT 12 mesi dopo il termine della terapia erano del 42% (41/97) e del 59% (58/99), rispettivamente.

Epatite cronica C:

Predittività di risposta

Fare riferimento al paragrafo 4.2, nella Tabella 2.

Dose-risposta in monoterapia

In un confronto diretto con la dose di 90 microgrammi, la dose di 180 microgrammi è risultata associata ad una superiore risposta virologica sostenuta in pazienti con cirrosi, ma in uno studio nei pazienti non cirrotici risultati sostanzialmente simili sono stati ottenuti con le dosi di 135 microgrammi e 180 microgrammi.

Studi clinici di conferma in pazienti adulti mai trattati in precedenza

Tutti gli studi clinici hanno reclutato pazienti naïve all'interferone con CHC confermata da livelli rilevabili di HCV-RNA nel siero, livelli elevati delle ALT (eccetto lo studio NR16071) e una biopsia epatica coerente con un'epatite cronica. Lo studio NV15495 ha specificamente reclutato pazienti con diagnosi istologica di cirrosi (circa l'80%) o transizione a cirrosi (circa il 20%). Nello studio clinico NR15961 sono stati inclusi soltanto pazienti con coinfezione da HIV/HCV (vedere Tabella 21). Questi pazienti avevano una malattia da HIV stabile e la conta media delle cellule T CD4 era pari a circa 500 cellule/ μ l.

Per i pazienti monoinfetti da HCV e i pazienti con coinfezione da HIV-HCV, vedere le Tabelle 13, 14, 15 e la Tabella 21, rispettivamente, per i regimi di trattamento, la durata della terapia e i risultati degli studi. La risposta virologica è stata definita come HCV-RNA non quantificabile misurato con il test Cobas Amplicor™ HCV, versione 2.0 (limite di sensibilità di 100 copie/ml equivalenti a 50 Unità Internazionali/ml) e la risposta sostenuta come un campione negativo a circa 6 mesi dalla conclusione della terapia.

Tabella 13: Risposta virologica in pazienti con CHC

	Pegasys monoterapia				Pegasys terapia di associazione		
	Non cirrotici e cirrotici		Cirrotici		Non cirrotici e cirrotici		
	Studi NV15496 + NV15497 + NV15801		Studio NV15495		Studio NV15942	Studio NV15801	
	Pegasys 180 mcg	Interferone alfa-2a 6 MUI/3 MUI e 3 MUI	Pegasys 180 mcg	Interferone alfa-2a 3 MUI	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg	Interferone alfa-2b 3 MUI e ribavirina 1000/1200 mg
	(N=701)	(N=478)	(N=87)	(N=88)	(N=436)	(N=453)	(N=444)
	48 settimane	48 settimane	48 settimane	48 settimane	48 settimane	48 settimane	48 settimane
Risposta fine trattamento	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Risposta sostenuta	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

*IC al 95% per differenze: da 11% a 33%

** IC al 95% per differenze: da 3% a 16%

valore di p = 0,001 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

valore di p = 0,003 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

Le risposte virologiche nei pazienti HCV monoinfetti trattati con Pegasys e ribavirina in terapia di associazione in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento e in relazione al genotipo, alla carica virale pre-trattamento e alla risposta virologica rapida alla settimana 4 sono riassunte rispettivamente nella Tabella 14 e nella Tabella 15. I risultati dello studio NV15942 forniscono il razionale per raccomandare il regime di trattamento in base al genotipo, alla carica virale al basale e alla risposta virologica alla settimana 4 (vedere Tabelle 1, 14 e 15).

In generale, la differenza tra i regimi di trattamento non era influenzata dalla presenza/assenza di cirrosi; pertanto, le raccomandazioni terapeutiche per il genotipo 1, 2 o 3 sono indipendenti da questa caratteristica basale.

Tabella 14: Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo la terapia di associazione con Pegasys e la ribavirina in pazienti con CHC

	Studio NV15942				Studio NV15801	
	Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg 24 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Interferone alfa-2b 3 MUI e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane
Genotipo 1	29% (29/101) 41% (21/51)	42% (49/118)* 52% (37/71)	41% (102/250)* 55% (33/60)	52% (142/271)* 65% (55/85)	45% (134/298) 53% (61/115)	36% (103/285) 44% (41/94)
Carica virale bassa	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Carica virale alta						
Genotipo 2/3	84% (81/96) 85% (29/34)	81% (117/144) 83% (39/47)	79% (78/99) 88% (29/33)	80% (123/153) 77% (37/48)	71% (100/140) 76% (28/37)	61% (88/145) 65% (34/52)
Carica virale bassa						
Carica virale alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Carica virale bassa = ≤ 800.000 UI/ml; carica virale alta = > 800.000 UI/ml

* Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg, 48 settimane *contro* Pegasys 180 mcg ribavirina e 800 mg, 48 settimane:
Odds Ratio (IC al 95%) = 1,52 (da 1,07 a 2,17) valore di p = 0,020 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

* Pegasys 180 mcg & ribavirina 1000/1200 mg, 48 settimane *contro* Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg,
24 settimane:

Odds Ratio (IC al 95%) = 2,12 (da 1,30 a 3,46) valore di p = 0,002 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 24 settimane nei pazienti con genotipo 1 e 4 è stata studiata sulla base di una risposta virologica rapida sostenuta osservata in pazienti con risposta virologica rapida alla settimana 4 negli studi NV15942 e ML17131 (vedere Tabella 15).

Tabella 15: Risposta virologica sostenuta in base alla risposta virologica rapida alla settimana 4 per il genotipo 1 e 4 dopo la terapia di associazione con Pegasys e la ribavirina in pazienti con CHC.

	Studio NV15942		Studio ML17131
	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane
Genotipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Carica virale bassa	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Carica virale alta	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotipo 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Carica virale bassa	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Carica virale alta	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Carica virale bassa ≤ 800.000 UI/ml; carica virale alta > 800.000 UI/ml

RVR = risposta virale rapida (HCV RNA non rilevabile) alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 24

Sebbene limitati, i dati indicano che una riduzione della durata del trattamento a 24 settimane può essere associata ad un più alto rischio di ricaduta (vedere Tabella 16).

Tabella 16: Ricaduta della risposta virologica al termine del trattamento per pazienti con risposta virologica rapida

	Studio NV15942		Studio NV15801
	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane
Genotipo 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Carica virale bassa	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Carica virale alta	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 16 settimane in pazienti con genotipo 2 o 3 è stata analizzata sulla base della risposta virologica sostenuta osservata in pazienti che hanno manifestato una risposta virologica rapida entro la settimana 4 nello studio NV17317 (vedere Tabella 17).

Nello studio NV17317 eseguito su pazienti infettati con genotipo virale 2 o 3, tutti i pazienti hanno ricevuto Pegasys 180 microgrammi s.c. alla settimana e una dose di ribavirina da 800 mg e sono stati randomizzati al trattamento di 16 o 24 settimane. Nel complesso il trattamento di 16 settimane ha determinato una risposta virale sostenuta inferiore (65 %) rispetto al trattamento di 24 settimane (76 %) ($p < 0,0001$).

La risposta virale sostenuta conseguita con 16 settimane di trattamento e con 24 settimane di trattamento è stata inoltre valutata in un'analisi di sottogruppo retrospettiva eseguita sui pazienti HCV-RNA-negativi entro la settimana 4 e con una LVL al basale (vedere Tabella 17).

Tabella 17: Risposta virologica sostenuta complessiva e basata sulla risposta virologica rapida entro la settimana 4 per pazienti con CHC di genotipo virale 2 o 3 dopo terapia di associazione con Pegasys e ribavirina

	Studio NV17317			
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 16 settimane	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 settimane	Differenza di trattamento [IC al 95%]	Valore di p
Genotipo 2 o 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$p < 0,0001$
Genotipo 2 o 3 e RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$p = 0,0006$
Bassa carica virale	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$p = 0,11$
Alta carica virale	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$p = 0,002$

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale = > 800.000 UI/ml

RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4

Al momento non è chiaro se una dose più elevata di ribavirina (ad esempio 1000/1200 mg/giorno in base al peso corporeo) comporti tassi di SVR più alti rispetto alla dose di 800 mg/giorno, quando il trattamento è ridotto a 16 settimane.

I dati emersi hanno indicato che la riduzione della durata del trattamento a 16 settimane è associata a un più elevato rischio di recidiva (vedere Tabella 18).

Tabella 18: Recidiva di risposta virologica dopo il termine del trattamento in soggetti con genotipo 2 o 3 con una risposta virologica rapida

Studio NV17317				
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 16 settimane	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 settimane	Differenza di trattamento [IC al 95%]	Valore di p
Genotipo 2 o 3 e RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p<0,0001
Bassa carica virale	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	p=0,04
Alta carica virale	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p=0,0002

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale = > 800.000 UI/ml

RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4

La superiore efficacia di Pegasys rispetto all'interferone alfa-2a è stata dimostrata anche in termini di risposta istologica, inclusi i pazienti con cirrosi e/o coinfezione da HIV-HCV.

Epatite cronica C in pazienti adulti precedentemente non responsivi

Nello studio MV17150, pazienti risultati non responsivi alla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b più ribavirina sono stati randomizzati a quattro diversi trattamenti:

- Pegasys 360 microgrammi/settimana per 12 settimane, seguiti da 180 mcg/settimana per ulteriori 60 settimane
- Pegasys 360 microgrammi/settimana per 12 settimane, seguiti da 180 mcg/settimana per ulteriori 36 settimane
- Pegasys 180 microgrammi/settimana per 72 settimane
- Pegasys 180 microgrammi/settimana per 48 settimane

Tutti i pazienti hanno ricevuto ribavirina (1000 o 1200 mg/giorno) in associazione con Pegasys. Tutti i bracci di trattamento sono stati sottoposti a un follow-up senza trattamento di 24 settimane.

Le diverse analisi di regressione e di gruppi accorpati per valutare l'influenza della durata del trattamento e dell'utilizzo della dose di induzione hanno chiaramente identificato la durata del trattamento di 72 settimane come il principale elemento determinante il conseguimento di una risposta virologica sostenuta. Nella tabella 19 sono illustrate le differenze in termini di risposta virologica sostenuta (SVR) in relazione alla durata del trattamento, ai dati demografici e alle migliori risposte ottenute dal precedente trattamento.

Tabella 19: Risposta virologica (RV) a 12 settimane e risposta virologica sostenuta (SVR) in pazienti con RV a 12 settimane dopo il trattamento con la terapia di associazione con Pegasys e ribavirina in pazienti non responsivi a peginterferone alfa 2b/ribavirina

Studio MV17150			
	Pegasys 360/180 o 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 72 o 48 settimane (N = 942) Pazienti con RV alla settimana 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 o 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 72 settimane (N = 473) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 o 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane (N = 469) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 57)
Globale			
Bassa carica virale	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Alta carica virale	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotipo 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Bassa carica virale	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Alta carica virale	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotipo 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Bassa carica virale	(2/5)	—	(1/2)
Alta carica virale	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrosi			
Cirrosi	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Non cirrosi	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Migliore risposta durante il precedente trattamento			
≥2log ₁₀ caduta in HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ caduta in HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Risposta non disponibile	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Alta carica virale = > 800.000 UI/ml, bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml

^a Pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 (livelli non rilevabili di HCV-RNA definiti come <50 UI/ml) sono stati considerati avere una risposta virologica alla settimana 12. Pazienti con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla settimana 12 sono stati esclusi dall'analisi.

^b Pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 ma con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla fine del follow-up sono stati considerati non responsivi.

Nello studio HALT-C, pazienti affetti da CHC e fibrosi avanzata o cirrosi risultati non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa o interferone alfa pegilato, in monoterapia o in terapia di associazione con ribavirina, sono stati trattati con Pegasys 180 mcg/settimana e ribavirina 1000/1200 mg una volta al giorno. I pazienti che hanno raggiunto livelli non rilevabili di HCV-RNA dopo 20 settimane di trattamento hanno continuato la terapia di associazione con Pegasys più ribavirina per un totale di 48 settimane e sono stati poi sottoposti a follow-up per 24 settimane dopo il termine del trattamento. La probabilità di risposta virologica sostenuta variava in funzione del precedente regime terapeutico; vedere Tabella 20.

Tabella 20: Risposta virologica sostenuta nello studio HALT-C in una popolazione di pazienti non responsivi a un trattamento precedente

Trattamento precedente	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane
Interferone	27% (70/255)
Interferone pegilato	34% (13/38)
Interferone più ribavirina	13% (90/692)
Interferone pegilato ribavirina	11% (7/61)

Pazienti con coinfezione da HIV-HCV

Le risposte virologiche dei pazienti trattati con Pegasys in monoterapia e con Pegasys e ribavirina in terapia di associazione in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento per pazienti con coinfezione da HIV-HCV sono riassunte di seguito nella Tabella 21.

Tabella 21: Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo la terapia di associazione con Pegasys e la ribavirina in pazienti con coinfezione da HIV-HCV

Studio NR15961			
	Interferone alfa-2a 3 MUI e Ribavirina 800 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e Placebo 48 settimane	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 48 settimane
Tutti i pazienti	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotipo 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Carica virale bassa	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Carica virale alta	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotipo 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Carica virale bassa	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Carica virale alta	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Carica virale bassa ≤ 800.000 UI/ml; carica virale alta > 800.000 UI/ml

* Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg contro Interferone alfa-2a 3 MUI e ribavirina 800 mg: Odds Ratio (95% CI) = 5,40 (da 3,42 a 8,54), valore di $p = \leq 0,0001$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

* Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg contro Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (IC al 95%) = 2,89 (da 1,93 a 4,32), valore di $p = \leq 0,0001$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

* Interferone alfa-2a 3 MUI e ribavirina 800 mg contro Pegasys 180 mcg: Odds Ratio (IC al 95%) = 0,53 (da 0,33 a 0,85), valore di $p = \leq 0,0084$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

Uno studio successivo (NV18209) condotto in pazienti con coinfezione da HIV e HCV di genotipo 1 ha confrontato lo schema di trattamento con Pegasys 180 mcg/settimana in associazione a 800 mg di ribavirina al giorno a quello di associazione con 1000/1200 mg di ribavirina al giorno (in funzione del peso, <75 kg o ≥ 75 kg), per 48 settimane. Lo studio non è stato dimensionato in base a considerazioni di efficacia. Il profilo di sicurezza in entrambi i gruppi di trattamento è risultato compatibile con quello noto dello schema di combinazione di Pegasys e ribavirina e non indicativo di alcuna differenza significativa, ad eccezione di un lieve incremento di anemizzazione nel gruppo di pazienti trattato con la dose elevata di ribavirina.

Pazienti affetti da HCV con livelli delle ALT nella norma

Nello studio NR16071, pazienti affetti da HCV con valori delle ALT nella norma sono stati randomizzati a ricevere Pegasys 180 microgrammi a settimana e ribavirina 800 milligrammi al giorno per 24 o 48 settimane seguite da un periodo di follow-up senza trattamento di 24 settimane oppure a ricevere nessun trattamento per 72 settimane. Le risposte virologiche sostenute riportate nei bracci di trattamento di questo studio sono risultate simili a quelle dei corrispondenti bracci di trattamento dello studio NV15942.

Epatite cronica B

Lo studio YV25718 è stato condotto su pazienti in età pediatrica non pretrattati di età compresa tra i 3 e i 17 anni (51% <12 anni) con CHB HBeAg-positiva e livelli di ALT > l'ULN ma < 10 volte l'ULN in due campioni ematici prelevati a distanza di ≥ 14 giorni durante i 6 mesi precedenti alla somministrazione della prima dose del farmaco in studio. I soggetti cirrotici sono stati esclusi dall'arruolamento nello studio. Nel complesso, 151 pazienti senza fibrosi avanzata sono stati randomizzati in rapporto 2:1 rispettivamente alla somministrazione di Pegasys (gruppo A, n=101) o al gruppo di controllo non trattato (gruppo B, n=50). I pazienti con fibrosi avanzata sono stati assegnati al trattamento con Pegasys (gruppo C, n=10). I soggetti dei gruppi A e C (n=111) sono stati trattati con Pegasys una volta a settimana per 48 settimane in base alle categorie di BSA, mentre quelli del gruppo B sono stati sottoposti ad osservazione per un periodo di 48 settimane (periodo di osservazione principale). Dopo la Settimana 48 del periodo di osservazione principale, ai pazienti del gruppo B è stata offerta la possibilità di passare al trattamento con Pegasys. Successivamente al trattamento (gruppi A e C) o al periodo di osservazione principale (gruppo B), tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up per 24 settimane. Dopo la visita di follow-up della Settimana 24, i pazienti dei gruppi A, B e C hanno avuto accesso a un periodo di follow-up a lungo termine (della durata di 5 anni dopo la fine del trattamento). Nella Tabella 22 sono riportati i tassi di risposta dei gruppi A e B alla fine del follow-up a 24 settimane. La risposta di efficacia al trattamento con Pegasys osservata nel gruppo C è risultata in linea con quella registrata nel gruppo A. Nei pazienti in età pediatrica l'efficacia non è stata stabilita per genotipi di HBV diversi da A-D.

Tabella 22: Risposte sierologiche, virologiche e biochimiche in pazienti in età pediatrica con CHB

	Gruppo A (Trattamento con Pegasys) (N=101)	Gruppo B** Non trattato (N=50)	Odds Ratio (IC al 95%)	Valore di p
Sieroconversione di HBeAg	25,7%	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA <20.000 UI/ml*	33,7%	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA <2.000 UI/ml	28,7%	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizzazione dei livelli di ALT	51,5%	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Sieroconversione di HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Perdita di HBsAg	8,9%	0,0%	-	0,0300 ²

* Simile all'endpoint di HBV DNA <10⁵ copie/ml. Test COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV DNA (UI/ml) = HBV DNA (copie/ml) / 5,26.

**I pazienti che sono passati al trattamento con Pegasys dopo il periodo di osservazione principale e prima del follow-up a 24 settimane sono stati considerati non responsivi.

¹ Test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato in funzione del genotipo (A *versus* non A) e dei livelli di ALT al basale (<5 volte l'ULN e ≥ 5 volte l'ULN).

² Test esatto di Fisher.

Il tasso di risposta relativo alla sieroconversione di HBeAg è risultato inferiore nei pazienti con HBV di genotipo D, anche in soggetti con aumento minimo o assente dei livelli di ALT al basale (vedere Tabella 23).

Tabella 23: Tassi (%) di sieroconversione di HBeAg per genotipo di HBV e livelli di ALT al basale

	Gruppo A (trattamento con Pegasys) (N=101)	Gruppo B** Non trattato (N=50)	Odds Ratio (IC al 95%)
HBV di genotipo A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04 – 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7 – 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1 – 101,2)
Altro	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1 volta l'ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1 volta l'ULN - <1,5 volte l'ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1,5 volte l'ULN - <2 volte l'ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2 volte l'ULN - <5 volte l'ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 – 383,0)
≥5 volte l'ULN - <10 volte l'ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 – 20,7)
≥10 volte l'ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Rispetto agli altri genotipi (16/70), il sottogruppo con genotipo D presentava una proporzione maggiore di pazienti con livelli di ALT al basale < 1,5 volte l'ULN (13/31).

** I pazienti che sono passati al trattamento con Pegasys dopo il periodo di osservazione principale e prima del follow-up a 24 settimane sono stati considerati non responsivi.

Analisi esplorative basate su dati limitati indicano che i pazienti in età pediatrica con maggior riduzione dei livelli di HBV DNA alla settimana 12 della terapia, avevano più probabilità di conseguire la sieroconversione di HBeAg a 24 settimane di follow-up (Tabella 24).

Tabella 24: Tassi di sieroconversione di HBeAg (%) in funzione della riduzione dei livelli di HBV DNA dal basale alla settimana 12 di trattamento con Pegasys nei pazienti in età pediatrica

	Tassi di sieroconversione di HBeAg	In funzione della riduzione dei livelli di HBV DNA (UI/ml) dal basale alla settimana 12		
		Riduzione < 1 log ₁₀	Riduzione compresa tra 1 e < 2 log ₁₀	Riduzione ≥ 2 log ₁₀
Tutti i genotipi (N = 101)				
Pazienti responsivi	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genotipo A (N = 9)				
Pazienti responsivi	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotipo B (N = 21)				
Pazienti responsivi	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotipo C (N = 34)				
Pazienti responsivi	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotipo D (N = 31)				
Pazienti responsivi	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Epatite cronica C

Nello studio indipendente CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*), 65 bambini e adolescenti (6-18 anni) con infezione cronica da HCV sono stati trattati con Pegasys 100 mcg/m² s.c. una volta alla settimana e ribavirina 15 mg/kg/giorno per 24 settimane (genotipo 2 e 3) o 48 settimane (tutti gli altri genotipi). Dati preliminari e limitati di sicurezza non hanno dimostrato evidenti differenze rispetto al profilo di sicurezza noto della terapia di associazione nei soggetti adulti con infezione cronica da HCV, ma, soprattutto, non è stato riportato il potenziale impatto sul processo di crescita. I dati di efficacia sono risultati simili a quelli riportati negli adulti.

Nello studio NV17424 (PEDS-C), pazienti pediatriche di età compresa tra i 5 e i 17 anni (55% <12 anni) mai trattati in precedenza con CHC compensata e HCV RNA rilevabile, sono stati trattati con Pegasys 180 mcg x BSA/1,73 m² una volta alla settimana per 48 settimane con o senza ribavirina alla dose giornaliera di 15 mg/kg. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 55 pazienti ha ricevuto la terapia di associazione di Pegasys e ribavirina sin dall'inizio; di questi 51% erano di sesso femminile, 82% di razza caucasica e 82% avevano un'infezione con HCV di genotipo 1. I risultati di efficacia dello studio per questi pazienti sono sintetizzati nella Tabella 25.

Tabella 25: Risposta Virologica Sostenuta nello studio NV17424

	Pegasys 180 mcg /1,73 m² x BSA + Ribavirina 15 mg/kg (N=55)*
HCV tutti i genotipi**	29 (53%)
HCV genotipo 1	21/45 (47%)
HCV genotipo 2 e 3	8/10 (80%)

*I risultati indicano HCV-RNA non rilevabile, definito come HCV RNA inferiore a 50 UI/ml, 24 settimane dopo la fine del trattamento, misurato con il test AMPLICOR HCV v2.

**La durata schedata di trattamento era di 48 settimane indipendentemente dal genotipo

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di una singola iniezione sottocutanea di Pegasys 180 microgrammi in soggetti sani, le concentrazioni sieriche di peginterferone alfa-2a sono misurabili entro 3-6 ore. Circa l'80% della concentrazione sierica di picco viene raggiunta entro 24 ore. L'assorbimento di Pegasys risulta sostenuto, con un picco di concentrazione sierica raggiunto da 72 a 96 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta di Pegasys è pari all'84% ed è simile a quella osservata con l'interferone alfa-2a.

Distribuzione

Il peginterferone alfa-2a si ritrova principalmente nel circolo sanguigno e nel liquido extracellulare come dimostrato dal volume di distribuzione allo stato stazionario (V_d) pari a 6-14 litri negli uomini dopo somministrazione endovenosa. Dagli studi sul bilancio di massa sulla distribuzione tissutale, e sulla autoradioluminosità corporea totale condotti nei ratti, il peginterferone alfa-2a si distribuisce nel fegato, nel rene e nel midollo osseo, oltre che concentrarsi in maniera elevata nel sangue.

Biotrasformazione

Il metabolismo di Pegasys non è stato completamente chiarito; tuttavia studi nel ratto indicano che il rene è il maggior organo deputato per l'escrezione di materiale radiomarcato.

Eliminazione

Nell'uomo, la clearance sistemica del peginterferone alfa-2a è circa 100 volte più bassa di quella dell'interferone alfa-2a. Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita terminale del peginterferone alfa-2a in soggetti sani è approssimativamente da 60 a 80 ore in confronto alle 3-4 ore dell'interferone standard. L'emivita terminale dopo somministrazione sottocutanea in pazienti è più lunga con un valore medio di 160 ore (da 84 a 353 ore). L'emivita terminale può non soltanto riflettere la fase di eliminazione del prodotto, ma può anche riflettere l'assorbimento sostenuto di Pegasys.

Linearità/non-linearità

Incrementi proporzionali alla dose nell'esposizione a Pegasys sono stati osservati nei soggetti sani e in pazienti con epatite cronica B o C dopo somministrazione una volta alla settimana.

Nei pazienti con CHB o CHC, le concentrazioni sieriche del peginterferone alfa-2a aumentano da 2 a 3 volte dopo 6-8 settimane in uno schema di dosaggio una volta alla settimana in confronto ai valori ottenuti dopo singola dose. Non c'è stato un ulteriore accumulo dopo 8 settimane di somministrazione della dose una volta alla settimana. Il rapporto picco/valle dopo 48 settimane di trattamento è circa tra 1,5 e 2. Concentrazioni sieriche di peginterferone alfa-2a si sono mantenute per un'intera settimana (168 ore).

Compromissione renale

Una sperimentazione clinica ha valutato 50 pazienti affetti da epatite cronica C con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) o severa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), o con malattia renale in stadio terminale (ESRD) che necessitavano di trattamento cronico di emodialisi (HD). I pazienti con compromissione renale moderata trattati con 180 mcg di Pegasys una volta a settimana hanno mostrato esposizioni plasmatiche a peginterferone alfa-2a simili a quelle osservate nei soggetti con funzionalità renale nella norma. I pazienti con compromissione renale severa trattati con 180 mcg di Pegasys una volta a settimana hanno mostrato un'esposizione a peginterferone alfa-2a superiore del 60% rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. Pertanto, in pazienti con compromissione renale severa si raccomanda la somministrazione di una dose ridotta di Pegasys pari a 135 mcg una volta a settimana. In 13 pazienti affetti da ESRD che necessitavano di HD cronica, il trattamento con 135 mcg di Pegasys una volta a settimana ha determinato un'esposizione a peginterferone alfa-2a inferiore del 34% rispetto a quella osservata nei soggetti con funzionalità renale nella norma. Diversi studi indipendenti hanno tuttavia dimostrato che, nei pazienti con ESRD, la dose da 135 mcg è sicura, efficace e ben tollerata (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

La farmacocinetica di Pegasys dopo singola iniezione sottocutanea è risultata confrontabile tra soggetti sani maschi e femmine.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Pegasys è stata ben caratterizzata nei pazienti di età pediatrica affetti da CHB (studio YV25718) e CHC (studio NR16141) attraverso uno studio di farmacocinetica di popolazione. In entrambe le sperimentazioni cliniche la clearance apparente ed il volume apparente di distribuzione di Pegasys sono risultati correlati linearmente alle dimensioni corporee, ovvero BSA (studio NR16141) o peso corporeo (studio YV25718).

Trentuno pazienti pediatrici con CHB dello studio YV25718, di età compresa tra 3 e 17 anni, hanno partecipato al sottostudio di farmacocinetica e sono stati trattati con Pegasys secondo un regime posologico in funzione della categoria di BSA. In base al modello farmacocinetico di popolazione, l'esposizione media (AUC) durante l'intervallo posologico per ciascuna categoria di BSA è risultata sovrapponibile a quella osservata negli adulti trattati con la dose fissa da 180 mcg.

Quattordici bambini con CHC dello studio NR16141 di età compresa tra i 2 e gli 8 anni, hanno ricevuto Pegasys in monoterapia alla dose di 180 mcg x BSA del bambino/1,73m². Il modello di farmacocinetica sviluppato in questo studio mostra un'influenza lineare della BSA sulla clearance apparente del farmaco nel range di età studiata.

L'esposizione media (AUC) durante l'intervallo tra le dosi è stimata essere dal 25% al 70% più alta di quella osservata in adulti che ricevono la dose fissa di 180 mcg.

Anziani

In soggetti di età superiore a 62 anni, l'assorbimento di Pegasys dopo una singola iniezione sottocutanea di 180 microgrammi è risultato ritardato ma ancora sostenuto rispetto ai soggetti giovani sani (t_{max} di 115 ore contro 82 ore, pazienti di età superiore a 62 anni contro pazienti più giovani rispettivamente). L'AUC è risultata leggermente aumentata (1.663 contro 1.295 ng·h/ml) ma la concentrazione di picco è risultata simile nei soggetti di età superiore a 62 anni (9,1 contro 10,3 ng/ml). Sulla base dell'esposizione al farmaco, dei parametri farmacodinamici e della tollerabilità, non è necessario nel paziente geriatrico ridurre la dose di Pegasys (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di Pegasys è risultata simile nei soggetti sani e nei pazienti con epatite B o C. Nei pazienti cirrotici (Child Pugh di grado A) e non cirrotici sono stati evidenziati profili farmacocinetici ed esposizioni comparabili.

Sito di somministrazione

La somministrazione sottocutanea di Pegasys deve essere limitata all'addome e alla coscia, poiché il grado di assorbimento, sulla base dell'AUC, è risultato più alto del 20%-30% circa a seguito di iniezione nell'addome e nella coscia. L'esposizione a Pegasys è risultata diminuita in studi con la somministrazione di Pegasys nel braccio rispetto alla somministrazione nell'addome e nella coscia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi non-clinici di tossicità condotti con Pegasys sono limitati a causa della specificità delle specie di interferoni. Gli studi di tossicità acuta e cronica sono stati condotti in scimmie cynomolgus e i risultati osservati negli animali trattati con peginterferone sono stati simili a quelli prodotti dall'interferone alfa-2a.

Non sono stati condotti con Pegasys studi di tossicità riproduttiva. Come con altri interferoni alfa, è stato osservato un prolungamento del ciclo mestruale a seguito di somministrazione di peginterferone alfa-2a in scimmie femmine. Il trattamento con interferone alfa-2a ha determinato un incremento statisticamente significativo dell'attività abortiva nelle scimmie rhesus. Sebbene non si siano verificati effetti teratogeni nella prole a termine, eventi avversi di questo tipo non possono essere esclusi nell'uomo.

Pegasys più ribavirina

Quando somministrato in associazione con ribavirina, Pegasys non ha causato nelle scimmie effetti che non si siano osservati in precedenza con entrambe le sostanze attive somministrate singolarmente. Il maggiore effetto correlato al trattamento è stato un'anemia reversibile da lieve a moderata, la cui severità è risultata maggiore di quella provocata da entrambe le sostanze attive somministrate singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Polisorbato 80
Alcool benzilico
Sodio acetato
Acido acetico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile
4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

1 ml di soluzione iniettabile in flaconcino (vetro di tipo I) con un tappo (gomma butilica). Disponibile in confezioni da 1 o 4 flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La soluzione iniettabile è da utilizzare una sola volta. Prima della somministrazione deve essere ispezionata visivamente per verificare l'assenza di particelle in sospensione e di scolorimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile
EU/1/02/221/003
EU/1/02/221/004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002

Data del rinnovo più recente: 20 giugno 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ciascuna siringa da 0,5 ml di soluzione contiene 90 microgrammi di peginterferone alfa-2a*.

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ciascuna siringa da 0,5 ml di soluzione contiene 135 microgrammi di peginterferone alfa-2a*.

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Ciascuna siringa da 0,5 ml di soluzione contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a*.

La dose indica la quantità di interferone alfa-2a, porzione del peginterferone alfa-2a senza considerare la pegilazione.

*Il principio attivo, il peginterferone alfa-2a, è un coniugato covalente della proteina interferone alfa-2a prodotta attraverso la tecnica del DNA ricombinante nell'*Escherichia coli* e coniugata con bis-[monometossi polietilenglicole].

La potenza di questo medicinale non deve essere confrontata con quella di un'altra proteina pegilata o non-pegilata della stessa classe terapeutica. Per ulteriori informazioni, vedere paragrafo 5.1.

Eccipiente con effetto noto:

Alcool benzilico (10 mg/1 ml)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (preparazione iniettabile) in siringa preriempita.

La soluzione è limpida, da incolore a giallo tenue.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Epatite cronica B

Pazienti adulti

Pegasys è indicato per il trattamento dell'epatite cronica B (CHB), in pazienti adulti positivi o negativi per l'antigene dell'envelope (HBeAg)-, con malattia epatica compensata ed evidenza di replicazione virale, con livelli di alanina aminotrasferasi (ALT) aumentati e infiammazione e/o fibrosi epatica istologicamente confermata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Pazienti in età pediatrica di età uguale o superiore ai 3 anni

Pegasys è indicato per il trattamento della CHB HBeAg-positiva in bambini e adolescenti non cirrotici di età uguale o superiore ai 3 anni con evidenza di replicazione virale e innalzamenti persistenti dei livelli sierici di ALT. Per quanto riguarda la decisione di iniziare il trattamento in pazienti in età pediatrica, vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1.

Epatite cronica C:

Pazienti adulti

Pegasys è indicato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite cronica C (CHC) in pazienti con malattia epatica compensata (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per genotipo dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.2 e 5.1.

Pazienti in età pediatrica dai 5 anni di età

Pegasys, in associazione con ribavirina, è indicato per il trattamento della CHC in pazienti naïve, bambini e adolescenti dai 5 anni di età in su, positivi per HCV-RNA sierico.

La decisione di iniziare un trattamento durante l'infanzia deve considerare l'inibizione della crescita indotta dalla terapia di associazione. La reversibilità dell'inibizione della crescita è incerta. La decisione di trattare o meno deve essere presa caso per caso (vedere paragrafo 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato solo da un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti con epatite B o C.

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali che sono utilizzati in combinazione con Pegasys.

La monoterapia per l'epatite C deve essere presa in considerazione solo in caso di controindicazione ad altri medicinali.

Posologia

Epatite cronica B- pazienti adulti

La dose e la durata di Pegasys raccomandati per il trattamento della CHB, sia HBeAg-positiva che HBeAg-negativa, è 180 microgrammi una volta alla settimana per 48 settimane. Per informazioni sui valori predittivi della risposta al trattamento, vedere paragrafo 5.1.

Epatite cronica C

Pazienti adulti mai trattati in precedenza

La dose raccomandata di Pegasys è 180 microgrammi una volta alla settimana sia in associazione con ribavirina orale sia come monoterapia.

La dose di ribavirina da usare in associazione con Pegasys è riportata nella Tabella 1.

La dose di ribavirina deve essere somministrata a stomaco pieno.

Durata del trattamento – duplice terapia con Pegasys e ribavirina

La durata della terapia di associazione con ribavirina per la CHC dipende dal genotipo virale. I pazienti infettati dall'HCV con genotipo 1 che hanno HCV RNA rilevabile alla settimana 4, indipendentemente dalla carica virale pre-trattamento devono essere trattati per 48 settimane.

Il trattamento per 24 settimane può essere preso in considerazione per i pazienti con infezione

- da genotipo 1 e bassa carica virale (LVL) (≤ 800.000 UI/ml) al basale o
- da genotipo 4

che diventano HCV RNA negativi alla settimana 4 di trattamento e rimangono HCV RNA negativi alla settimana 24. Tuttavia, il trattamento della durata complessiva di 24 settimane può essere associato ad un più alto rischio di ricaduta rispetto ad un trattamento della durata di 48 settimane (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti, la tollerabilità alla terapia di associazione e fattori prognostici aggiuntivi, come il grado di fibrosi, devono essere presi in considerazione quando si decide la durata del trattamento. Una riduzione della durata del trattamento in pazienti con infezione da genotipo 1 e alta carica virale (HVL) (> 800.000 UI/ml) al basale, che diventano HCV RNA negativi alla settimana 4 di trattamento e rimangono HCV RNA negativi alla settimana 24, deve essere presa in considerazione con molta cautela dal momento che i limitati dati disponibili suggeriscono che questo può avere un impatto significativamente negativo sulla risposta virologica sostenuta.

I pazienti che presentano un'infezione da HCV di genotipo 2 o 3 e che mostrano livelli rilevabili di HCV-RNA alla settimana 4, indipendentemente dalla carica virale pre-trattamento, devono ricevere 24 settimane di terapia. Un trattamento di 16 settimane può essere preso in considerazione in pazienti selezionati che presentano un'infezione con genotipo 2 o 3 con LVL (≤ 800.000 UI/ml) al basale, che diventano HCV-negativi entro la settimana 4 di trattamento e rimangono HCV-negativi entro la settimana 16. 16 settimane totali di trattamento possono essere associate ad una minor possibilità di risposta e sono associate ad un più alto rischio di recidiva rispetto a un trattamento della durata di 24 settimane (vedere paragrafo 5.1). In questi pazienti devono essere presi in considerazione, quando si valutano scostamenti dalla durata standard del trattamento (24 settimane), la tollerabilità della terapia di associazione e la presenza di ulteriori fattori clinici o prognostici, quale il grado della fibrosi. Deve essere considerata con maggior cautela la riduzione della durata del trattamento in pazienti infettati con genotipo 2 o 3 con HVL (> 800.000 UI/ml) al basale, che diventano HCV-negativi entro la settimana 4, in quanto questa può avere un impatto significativamente negativo sulla risposta virologica sostenuta (vedere Tabella 1).

I dati disponibili per i pazienti infettati con genotipo 5 o 6 sono limitati; pertanto è raccomandata una terapia di associazione con 1000/1200 mg di ribavirina per 48 settimane.

Tabella 1: Dosi raccomandate per la terapia di associazione per pazienti adulti con epatite cronica

Genotipo	Dose di Pegasys	Dose di ribavirina	Durata
Genotipo 1 LVL con RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 settimane o 48 settimane
Genotipo 1 HVL con RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 settimane
Genotipo 4 con RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	24 settimane o 48 settimane
Genotipo 1 o 4 senza RVR*	180 microgrammi	<75 kg = 1000 mg ≥ 75 kg = 1200 mg	48 settimane
Genotipo 2 o 3 senza RVR**	180 microgrammi	800 mg	24 settimane
Genotipo 2 o 3 LVL con RVR**	180 microgrammi	800 mg ^(a)	16 settimane ^(a) o 24 settimane
Genotipo 2 o 3 HVL con RVR**	180 microgrammi	800 mg	24 settimane

*RVR = risposta virologica rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4 e HCV-RNA non rilevabile alla settimana 24;

**RVR = risposta virologica rapida (HCV-RNA negativo) alla settimana 4

LVL = ≤ 800.000 UI/ml; HVL = > 800.000 UI/ml

^(a) Al momento non è chiaro se una dose più elevata di ribavirina (ad esempio 1000/1200 mg/giorno in base al peso corporeo) comporti tassi di SVR più alti rispetto alla dose di 800 mg/giorno, quando il trattamento è ridotto a 16 settimane.

L'impatto clinico di un trattamento iniziale abbreviato a 16 settimane, invece di 24 settimane, non è noto, considerando la necessità di ritrattare i pazienti che non rispondono alla terapia e che recidivano.

La durata raccomandata di trattamento con Pegasys in monoterapia è di 48 settimane.

Pazienti adulti trattati in precedenza

La dose di Pegasys raccomandata in associazione con ribavirina è 180 microgrammi una volta alla settimana per somministrazione sottocutanea. Ai pazienti di peso < 75 kg e ≥ 75 kg, devono essere somministrati ogni giorno rispettivamente 1000 mg e 1200 mg di ribavirina, indipendentemente dal genotipo virale.

I pazienti che presentano livelli virali rilevabili alla settimana 12 devono interrompere la terapia. La durata totale raccomandata di trattamento è di 48 settimane. Se i pazienti infettati con genotipo virale 1, non responsivi al precedente trattamento con peginterferone e ribavirina, sono stati considerati per il trattamento, la durata totale raccomandata di terapia è di 72 settimane (vedere paragrafo 5.1).

Pazienti adulti coinfezati da HIV-HCV

La dose raccomandata di Pegasys, in monoterapia o in associazione con ribavirina, è di 180 microgrammi per via sottocutanea una volta alla settimana per 48 settimane. Ai pazienti infettati da genotipo 1, di peso <75 kg e ≥75 kg, devono essere somministrati ogni giorno rispettivamente 1000 mg e 1200 mg di ribavirina. I pazienti infettati con genotipi differenti dal genotipo 1 devono ricevere 800 mg al giorno di ribavirina. Una durata della terapia inferiore a 48 settimane non è stata adeguatamente studiata.

Durata della terapia quando Pegasys è utilizzato in combinazione con altri medicinali

Fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei medicinali che sono utilizzati in combinazione con Pegasys.

Predittività di risposta e di non risposta con Pegasys e ribavirina in duplice terapia – pazienti mai trattati in precedenza

È stato dimostrato che 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, è predittiva di una risposta sostenuta (vedere Tabelle 2 e 13).

Tabella 2: Valore predittivo della risposta virologica alla settimana 12 al regime posologico raccomandato durante la terapia di associazione con Pegasys in pazienti adulti con epatite cronica C

Genotipo	Negativo			Positivo		
	Nessuna risposta entro la settimana 12	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo	Risposta entro la settimana 12	Risposta sostenuta	Valore predittivo
Genotipo 1 (N=569)	102	97	95% (97/102)	467	271	58% (271/467)
Genotipo 2 e 3 (N=96)	3	3	100% (3/3)	93	81	87% (81/93)

Il valore predittivo negativo della risposta sostenuta nei pazienti trattati con Pegasys in monoterapia era pari al 98%.

Un valore predittivo negativo simile si è osservato in pazienti con coinfezione da HIV-HCV trattati con Pegasys in monoterapia o in associazione con ribavirina (rispettivamente 100% [130/130] o 98% [83/85]). In pazienti con coinfezione da HIV-HCV con genotipo 1 e genotipo 2/3 trattati con terapia di associazione sono stati osservati valori predittivi positivi del 45% (50/110) e del 70% (59/84) rispettivamente.

Predittività di risposta e di non risposta con Pegasys e ribavirina in duplice terapia – pazienti trattati in precedenza

Nei pazienti non responsivi ritrattati per 48 o 72 settimane, una soppressione virale alla settimana 12 (livelli non rilevabili di HCV-RNA definiti come <50 UI/ml) ha dimostrato di essere predittiva di una risposta virologica sostenuta.

La probabilità di non raggiungere una risposta virologica sostenuta con 48 o 72 settimane di trattamento se la soppressione virale non è stata raggiunta alla settimana 12 è stata rispettivamente del 96% (363 su 380) e del 96% (324 su 339). La probabilità di raggiungere una risposta virologica sostenuta con 48 o 72 settimane di trattamento se la soppressione virale è stata raggiunta alla settimana 12, è stata rispettivamente del 35% (20 su 57) e del 57% (57 su 100).

Aggiustamento della dose a seguito di reazioni avverse in pazienti adulti

Generali

Qualora, sia richiesto un aggiustamento della dose a seguito di reazioni avverse (cliniche e/o di laboratorio) di grado da moderato a severo, si ritiene, generalmente adeguata per gli adulti una riduzione iniziale della dose a 135 microgrammi. Comunque in alcuni casi, è necessaria una riduzione della dose fino a 90 microgrammi o 45 microgrammi. Quando la reazione avversa diminuisce, si può considerare un aumento della dose fino al raggiungimento della dose di partenza (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Ematologiche (vedere anche Tabella 3)

Nel corso del trattamento di pazienti adulti, si raccomanda una riduzione della dose se la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è compresa tra 500 e < 750 cellule/mm³. Per pazienti con valori della conta assoluta dei neutrofili (CAN) < 500/mm³ il trattamento deve essere sospeso fino a quando i valori di CAN non siano ritornati a > 1000 cellule /mm³. La terapia deve inizialmente essere ripresa con 90 microgrammi di Pegasys e la conta dei neutrofili monitorata. Si raccomanda una riduzione della dose a 90 microgrammi se la conta delle piastrine è compresa tra 25.000 e < 50.000 cellule/mm³. Si raccomanda l'interruzione della terapia quando la conta delle piastrine diminuisce a livelli < 25.000 cellule/mm³.

Specifiche raccomandazioni per la gestione dell'anemia correlata al trattamento nei pazienti adulti sono le seguenti: la ribavirina deve essere ridotta a 600 milligrammi/giorno (200 milligrammi al mattino e 400 milligrammi alla sera) se si verificano le seguenti condizioni: (1) un calo dell'emoglobina compreso tra < 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl in un paziente senza significativa malattia cardiovascolare, o (2) un calo dell'emoglobina ≥ 2 g/dl in un periodo di 4 settimane di trattamento in un paziente con malattia cardiovascolare stabile. Non è raccomandato un ritorno alla dose iniziale. La ribavirina deve essere interrotta se si verificano le seguenti condizioni: (1) paziente senza significativa malattia cardiovascolare che presenti un calo dell'emoglobina < 8,5 g/dl; (2) paziente con malattia cardiovascolare stabile che mantiene valori di emoglobina < 12 g/dl nonostante 4 settimane con dose ridotta. Se l'anomalia si risolve, la ribavirina può essere ripresa alla dose di 600 milligrammi/die e ulteriormente aumentata a 800 milligrammi/giorno a discrezione del medico curante. Si raccomanda di non ritornare alla dose originaria.

Tabella 3: Aggiustamento della dose a seguito di reazioni avverse in pazienti adulti (per ulteriori informazioni vedere anche il testo precedente)

	Ridurre la ribavirina a 600 mg	Sospendere la ribavirina	Ridurre Pegasys a 135/90/45 mcg	Sospendere Pegasys	Interrompere la associazione
Conta assoluta dei neutrofilii			Da 500 a < 750 cellule/mm ³	< 500 cellule/mm ³	
Conta delle piastrine			Da 25.000 a < 50.000 cellule/mm ³		< 25.000 cellule/mm ³
Emoglobina - assenza di malattia cardiaca	< 10 g/dl e ≥ 8,5 g/dl	< 8,5 g/dl			
Emoglobina - malattia cardiaca stabile	diminuzione ≥ 2 g/dl in un periodo di 4 settimane	< 12 g/dl nonostante 4 settimane a dose ridotta			

In caso di intolleranza alla ribavirina, continuare il trattamento con Pegasys in monoterapia.

Funzionalità epatica

Le fluttuazioni nelle anomalie dei test di funzionalità epatica sono comuni nei pazienti con CHC. Sono stati osservati aumenti nei livelli delle ALT sopra i livelli basali in pazienti trattati con Pegasys, inclusi i pazienti con una risposta virologica.

Negli studi clinici sull'epatite cronica C in pazienti adulti, casi isolati di incremento delle ALT (≥ 10 volte il limite superiore della norma [ULN] o ≥ 2 volte il limite basale nei pazienti con ALT al basale ≥ 10 volte l'ULN), che si sono risolti senza modificazioni della dose, sono stati osservati in 8 su 451 pazienti trattati con la terapia di associazione. Se l'aumento delle ALT è progressivo o persistente, la dose deve essere ridotta inizialmente a 135 microgrammi. Quando gli aumenti dei livelli delle ALT sono progressivi nonostante la riduzione della dose, o sono accompagnati da aumento della bilirubina o evidenza di scompenso epatico, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafo 4.4).

Nei pazienti affetti da CHB, incrementi transitori delle ALT talvolta maggiori di 10 volte l'ULN non sono rari e possono riflettere l'eliminazione del virus da parte del sistema immunitario. Normalmente, il trattamento non deve essere iniziato in caso di ALT > 10 l'ULN. Deve essere presa in considerazione la continuazione del trattamento con un monitoraggio più frequente della funzionalità epatica durante i picchi di ALT. In caso di riduzione o sospensione della dose di Pegasys, la terapia può essere ripresa una volta che il picco si sia abbassato (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni particolari

Anziani

In caso di terapia con Pegasys nei pazienti anziani non sono necessari aggiustamenti della dose raccomandata di 180 microgrammi una volta alla settimana (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento di dosaggio in pazienti con compromissione renale lieve o moderata. Una riduzione di dosaggio a 135 mcg i una volta a settimana è richiesta in pazienti adulti con compromissione renale severa o malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafo 5.2). Indipendentemente dalla dose iniziale o dal grado di compromissione renale, i pazienti devono essere monitorati e deve essere effettuata un'appropriata riduzione della dose di Pegasys durante il trattamento se si verificano reazioni avverse.

Compromissione epatica

Nei pazienti con cirrosi compensata (ad es. Child Pugh A), Pegasys si è dimostrato efficace e sicuro. Pegasys non è stato valutato in pazienti con cirrosi scompensata (ad es. Child Pugh B o C o varici esofagee sanguinanti) (vedere paragrafo 4.3).

La classificazione Child Pugh divide i pazienti nei gruppi A, B e C, o “Lieve”, “Moderata” e “Grave” corrispondenti rispettivamente ai punteggi 5-6, 7-9 e 10-15.

Valutazione modificata

Parametri clinici	Grado di anormalità	Punteggio
Encefalopatia	Assente	1
	Grado 1-2	2
	Grado 3-4*	3
Ascite	Assente	1
	Lieve	2
	Moderata	3
Bilirubina (mg/dl)	<2	1
	2,0-3	2
	>3	3
(Unità SI = µmol/l)	<34	1
	34-51	2
	>51	3
Albumina (g/dl)	>3,5	1
	3,5-2,8	2
	<2,8	3
INR	<1,7	1
	1,7-2,3	2
	>2,3	3

* Gradazione secondo Trey, Burns e Saunders (1966)

Popolazione pediatrica

Pegasys è controindicato nei neonati e bambini fino ai 3 anni di età a causa di un eccipiente, l'alcool benzilico (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

I pazienti che iniziano un trattamento prima del compimento del 18° anno di età, devono mantenere il dosaggio pediatrico fino al completamento della terapia.

La posologia di Pegasys nei pazienti in età pediatrica si basa sull'area di superficie corporea (BSA).

Per calcolare la BSA, si raccomanda l'uso dell'equazione di Mosteller:

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

Nei pazienti con CHB la durata raccomandata della terapia è di 48 settimane.

Prima di iniziare la terapia per la CHB dovranno essere stati documentati gli innalzamenti persistenti dei livelli sierici di ALT. Il tasso di risposta è stato inferiore nei pazienti con innalzamenti minimi o nessun innalzamento dei livelli di ALT al basale (vedere paragrafo 5.1).

La durata del trattamento con Pegasys in associazione a ribavirina nei pazienti in età pediatrica con CHC dipende dal genotipo virale. I pazienti infettati con i genotipi virali 2 o 3 devono ricevere 24 settimane di trattamento, mentre i pazienti infettati con qualunque altro genotipo devono ricevere 48 settimane di terapia.

I pazienti che presentano livelli rilevabili di HCV-RNA, dopo 24 settimane iniziali di terapia, devono interrompere il trattamento, perché è improbabile che riescano a raggiungere una risposta virologica sostenuta continuando la terapia.

Nella Tabella 4 sono riportate le dosi raccomandate di Pegasys per bambini e adolescenti di età compresa tra 3 e 17 anni con CHB e BSA superiore a 0,54 m² e per bambini e adolescenti di età compresa tra 5 e 17 anni con CHC e BSA superiore a 0,71 m².

Tabella 4: Dosi raccomandate di Pegasys per pazienti pediatrici con epatite cronica B e C

Area di Superficie Corporea (BSA) intervallo (m ²)		Dose settimanale (mcg)
CHC	CHB	
0,71-0,74	0,54-0,74	65
0,75-1,08		90
1,09-1,51		135
>1,51		180

Per i pazienti in età pediatrica, prima di valutare la sospensione o l'interruzione del trattamento, è possibile ricorrere fino a tre livelli di modifica della dose sulla base delle tossicità osservate (vedere Tabella 5).

Tabella 5: Raccomandazioni per la modifica della dose di Pegasys in pazienti in età pediatrica con epatite cronica B o C

Dose iniziale (mcg)	1° livello di riduzione (mcg)	2° livello di riduzione (mcg)	3° livello di riduzione (mcg)
65	45	30	20
90	65	45	20
135	90	65	30
180	135	90	45

Nella Tabella 6 sono riportate le raccomandazioni per la modifica della dose di Pegasys a seguito di tossicità nella popolazione pediatrica con CHB e CHC.

Tabella 6: Raccomandazioni per la modifica della dose di Pegasys a seguito di tossicità in pazienti in età pediatrica con epatite cronica B o C

Tossicità	Modifica della dose di Pegasys
Neutropenia	Da 500 a < 750 cellule/mm ³ : aggiustamento immediato di 1 livello. Da 250 a < 500 cellule/mm ³ : sospendere il trattamento fino a valori ≥1000 cellule/mm ³ . Riprendere quindi la somministrazione alla dose aggiustata di 2 livelli e monitorare. <250 cellule/mm ³ (o neutropenia febbrile): interrompere il trattamento.
Trombocitopenia	Piastrine da 25.000 a < 50.000 cellule/mm ³ : aggiustamento di 2 livelli. Piastrine < 25.000 cellule/mm ³ : interrompere il trattamento.
Aumento dei livelli di alanina aminotransferasi (ALT)	In caso di innalzamenti persistenti o crescenti ≥5 ma <10 volte l'ULN, ridurre la dose con aggiustamento di 1 livello e monitorare settimanalmente i livelli di ALT per accertarsi che siano stabili o in via di diminuzione. In caso di valori di ALT persistentemente ≥10 l'ULN, interrompere il trattamento.

Aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici – duplice terapia con Pegasys e ribavirina

Per bambini ed adolescenti, di età compresa tra i 5 e i 17 anni, con CHC, la dose raccomandata di ribavirina si basa sul peso corporeo del paziente, con una dose di 15 mg/kg/giorno, divisa in due somministrazioni giornaliere. Per bambini ed adolescenti di peso uguale o superiore a 23 kg, si fornisce nella Tabella 7 uno schema posologico che considera l'utilizzo di compresse da 200 mg. I pazienti e coloro che li assistono non devono cercare di rompere le compresse da 200 mg.

Tabella 7: Dosi raccomandate di ribavirina per pazienti pediatrici con epatite cronica C di età compresa tra i 5 e i 17 anni

Peso corporeo (Kg) (libbre)	Dose giornaliera di ribavirina (appros.15 mg/kg/giorno)	Numero di compresse di ribavirina
23 – 33 (51-73)	400 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 1 da 200 mg alla sera
34 – 46 (75-101)	600 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera
47 – 59 (103-131)	800 mg/giorno	2 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera
60 – 74 (132-163)	1000 mg/giorno	2 da 200 mg al mattino 3 da 200 mg alla sera
≥75 (>165)	1200 mg/giorno	3 da 200 mg al mattino 3 da 200 mg alla sera

E' importante sottolineare che la ribavirina non deve mai essere somministrata in monoterapia. Se non diversamente indicato, la gestione di tutte le altre tossicità deve seguire le stesse raccomandazioni fornite per i pazienti adulti.

Nei pazienti in età pediatrica, le tossicità legate al trattamento con ribavirina, come l'anemia associata al trattamento, saranno gestite con la riduzione della dose piena di ribavirina. I livelli di riduzione della dose sono mostrati in Tabella 8.

Tabella 8: Modifica delle raccomandazioni posologiche della ribavirina nei pazienti pediatrici con epatite cronica C

Dose piena (appros. 15 mg/kg/giorno)	Primo step di modifica della dose (appros. 7.5 mg/kg/giorno)	Numero di compresse di ribavirina
400 mg/giorno	200 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino
600 mg/giorno	400 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 1 da 200 mg alla sera
800 mg/giorno	400 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 1 da 200 mg alla sera
1000 mg/giorno	600 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera
1200 mg/giorno	600 mg/giorno	1 da 200 mg al mattino 2 da 200 mg alla sera

L'esperienza con Pegasys nel trattamento dei pazienti pediatrici con CHC, di età compresa tra i 3 e i 5 anni o che hanno fallito adeguati trattamenti precedenti, è limitata. Non sono disponibili dati in pazienti in età pediatrica e coinfezione HCV/HIV o con compromissione renale.

Metodo di somministrazione

Pegasys è somministrato sottocute, nell'addome o nella coscia. L'esposizione a Pegasys è stata ridotta negli studi in cui Pegasys è stato somministrato nelle braccia (vedere paragrafo 5.2).

Pegasys è progettato per la somministrazione da parte del paziente o di colui che lo assiste. Ciascuna siringa deve essere usata da una sola persona ed è per uso singolo.

Si raccomanda una formazione appropriata per tutti coloro che non sono operatori sanitari e somministrano questo medicinale. Le “Istruzioni per l’Utilizzatore”, fornite nel contenitore, devono essere seguite attentamente dal paziente.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, agli interferoni alfa o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Epatite autoimmune
- Disfunzione epatica severa o cirrosi epatica scompensata
- Anamnesi di pregressa malattia cardiaca severa, compresa malattia cardiaca instabile o non controllata nei sei mesi precedenti (vedere paragrafo 4.4)
- Pazienti con HIV-HCV che presentino cirrosi e punteggio di Child-Pugh ≥ 6 , salvo se dovuto a iperbilirubinemia indiretta causata da medicinali quali atazanavir e indinavir
- Associazione con telbivudina (vedere paragrafo 4.5)
- Neonati e bambini fino a 3 anni, per la presenza di alcool benzilico come eccipiente (vedere paragrafo 4.4 per l’alcool benzilico)
- Nei pazienti pediatrici, in presenza o con un’anamnesi di disturbi psichiatrici, in particolare depressione grave, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Sistema Nervoso Centrale (SNC) e sintomatologia psichiatrica: durante il trattamento con Pegasys ed anche nel periodo di follow-up di 6 mesi dopo il termine del trattamento, in alcuni pazienti sono stati osservati eventi avversi gravi a carico del SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentativo di suicidio. Altri eventi avversi a carico del SNC, tra cui comportamento aggressivo (talvolta diretto verso altre persone, come pensiero omicida), disturbo bipolare, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale, sono stati osservati con gli interferoni alfa. Tutti i pazienti devono essere monitorati attentamente in caso di qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. In caso si manifestino sintomi di disturbi psichiatrici, deve essere tenuta in considerazione da parte del medico la potenziale gravità di questi effetti indesiderati e deve essere considerata la necessità di un’adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria, si raccomanda di interrompere la terapia con Pegasys e di monitorare il paziente con un adeguato intervento di tipo psichiatrico.

Pazienti con presenza o storia di gravi affezioni psichiatriche: qualora il trattamento con Pegasys sia ritenuto necessario in pazienti che presentino o abbiano avuto una storia di gravi affezioni psichiatriche, esso deve essere iniziato soltanto a seguito di una adeguata diagnosi individuale e del trattamento dell’affezione psichiatrica in questione. L’uso di Pegasys in bambini e adolescenti in presenza di un’anamnesi di gravi disturbi psichiatrici è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti che fanno uso/abuso di sostanze stupefacenti: i pazienti con infezione da HCV che hanno un disturbo concomitante di abuso di sostanze (alcol, cannabis, ecc) hanno un aumentato rischio di sviluppare disturbi psichiatrici o esacerbazione di disturbi psichiatrici già esistenti quando vengono trattati con interferone alfa. Se il trattamento con interferone alfa viene ritenuto necessario in questi pazienti, la presenza di comorbilità psichiatriche e il potenziale di uso di altre sostanze deve essere attentamente valutato e adeguatamente gestito prima di iniziare la terapia. Se necessario, un approccio interdisciplinare che includa un assistente sanitario d’igiene mentale o uno specialista di tossicodipendenze deve essere preso in considerazione per valutare, trattare e seguire il paziente. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante la terapia e anche dopo l’interruzione del trattamento. Si raccomanda un intervento precoce in caso di ricomparsa o di sviluppo di disturbi psichiatrici e utilizzo di sostanze stupefacenti.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti)

Durante la terapia con Pegasys +/- ribavirina fino a 48 settimane nei pazienti con età compresa tra i 3 e i 17 anni, sono comuni la perdita di peso e l'inibizione della crescita (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Il beneficio atteso dal trattamento deve essere attentamente valutato alla luce degli eventi avversi osservati in bambini ed adolescenti nel corso degli studi clinici caso per caso (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). E' importante considerare che la terapia con Pegasys +/- ribavirina induce un'inibizione della crescita durante il trattamento, la cui reversibilità è incerta.

Il rischio di inibizione della crescita deve essere valutato considerando le caratteristiche della malattia del bambino, quali evidenza di progressione di malattia (specialmente la fibrosi), co-morbidità che possono influenzare negativamente la progressione di malattia (come la co-infezione da HIV), così come fattori prognostici di risposta per l'infezione da HBV principalmente il genotipo di HBV e i livelli di ALT; per l'infezione da HCV principalmente il genotipo di HCV e i livelli di HCV-RNA (vedere paragrafo 5.1).

Quando possibile, il bambino deve essere trattato al completamento dello sviluppo puberale, per ridurre il rischio di inibizione della crescita. Non ci sono dati relativi a effetti a lungo termine sullo sviluppo sessuale.

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Test di laboratorio prima e durante il trattamento

Prima di iniziare la terapia con Pegasys, è raccomandata per tutti i pazienti l'esecuzione di test di laboratorio standard ematologici e biochimici.

Per iniziare il trattamento possono essere considerati come valori basali i seguenti:

- Conta piastrinica ≥ 90.000 cellule/mm³
- CAN ≥ 1500 cellule/mm³
- Funzionalità tiroidea adeguatamente controllata (TSH e T4).

I test ematologici devono essere ripetuti dopo 2 e 4 settimane e quelli biochimici devono essere effettuati dopo 4 settimane. Ulteriori test devono essere effettuati periodicamente durante la terapia (compreso il monitoraggio del glucosio).

Negli studi clinici il trattamento con Pegasys è stato associato ad una diminuzione sia dei globuli bianchi totali (WBC) sia della CAN, che inizia di solito entro le prime 2 settimane di trattamento (vedere paragrafo 4.8). Dopo 8 settimane di terapia ulteriori diminuzioni si sono verificate raramente. La diminuzione della CAN è risultata reversibile dopo la riduzione della dose o l'interruzione della terapia (vedere paragrafo 4.2), raggiungendo valori normali entro 8 settimane nella maggior parte dei pazienti e ritornando a valori basali in tutti i pazienti dopo circa 16 settimane.

Il trattamento con Pegasys è stato associato a diminuzioni nella conta piastrinica, che è ritornata a livelli pre-trattamento nel periodo di osservazione successivo al trattamento (vedere paragrafo 4.8). In alcuni casi, può essere necessaria una modificazione della dose (vedere paragrafo 4.2).

La comparsa di anemia (emoglobina <10 g/dl) è stata osservata fino al 15% dei pazienti affetti da CHC in studi clinici sul trattamento di associazione con Pegasys e ribavirina. La frequenza dipende dalla durata del trattamento e dalla dose di ribavirina (vedere paragrafo 4.8). Il rischio di sviluppare anemia è maggiore nella popolazione femminile.

Deve essere usata cautela quando si somministra Pegasys in associazione con altri farmaci potenzialmente mielosoppressivi.

In letteratura sono stati riportati casi di pancitopenia e di soppressione midollare entro 3 - 7 settimane dopo la somministrazione di peginterferone e ribavirina in associazione ad azatioprina. Tale mielotossicità risultava reversibile entro 4 - 6 settimane dalla sospensione della terapia antivirale anti-HCV associata ad azatioprina e non si ripresentava dopo la reintroduzione di entrambe le terapie singolarmente (vedere paragrafo 4.5).

L'impiego della terapia di associazione con Pegasys e ribavirina in pazienti affetti da CHC risultati non responsivi a un precedente trattamento non è stata studiata in modo adeguato in pazienti che hanno interrotto la terapia precedente per reazioni avverse di natura ematologica. I medici che considerano il trattamento in questi pazienti devono valutare con attenzione i rischi e i benefici del ritrattamento.

Sistema endocrino

Sono stati riportati con l'uso di interferoni alfa, compreso Pegasys, anomalie della funzionalità tiroidea o peggioramento dei disturbi tiroidei preesistenti. Prima di iniziare la terapia con Pegasys, si devono valutare i livelli di TSH e T4. Il trattamento con Pegasys può essere iniziato o continuato nei casi in cui i livelli di TSH possono essere mantenuti nell'intervallo di normalità mediante trattamento farmacologico. Si devono determinare i livelli di TSH durante il periodo di trattamento se un paziente sviluppa sintomi clinici compatibili con una possibile disfunzione tiroidea (vedere paragrafo 4.8). Con Pegasys si sono osservati ipoglicemia, iperglicemia e diabete mellito (vedere paragrafo 4.8). I pazienti, che presentano tali condizioni cliniche e non possono essere adeguatamente monitorati, non devono iniziare Pegasys in monoterapia o in associazione con ribavirina. Se tali manifestazioni emergono in corso di trattamento e non possono essere adeguatamente monitorate, i pazienti devono interrompere la terapia con Pegasys in monoterapia o in associazione a ribavirina.

Sistema cardiovascolare

Ipertensione, aritmie sopraventricolari, scompenso cardiaco congestizio, dolore toracico e infarto miocardico sono stati associati alle terapie con interferone alfa, incluso Pegasys. Nei pazienti con preesistenti anomalie cardiache si raccomanda un controllo elettrocardiografico prima dell'inizio del trattamento con Pegasys. In caso di peggioramento della malattia cardiovascolare, la terapia deve essere sospesa o interrotta. In pazienti con malattia cardiovascolare, l'anemia può rendere necessaria una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento con ribavirina (vedere paragrafo 4.2).

Funzionalità epatica

In pazienti che sviluppano evidenza di scompenso epatico durante il trattamento, Pegasys deve essere interrotto. Si è osservato nei pazienti trattati con Pegasys, inclusi quelli con una risposta virale, un aumento dei livelli delle ALT al di sopra del basale. Quando l'aumento dei livelli delle ALT è progressivo e clinicamente significativo, nonostante la riduzione della dose, o è accompagnato da aumento della bilirubina diretta, la terapia deve essere interrotta (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Nella CHB, al contrario della CHC, esacerbazioni della malattia durante la terapia non sono rare e sono caratterizzate da transitori e potenzialmente significativi incrementi dei livelli sierici di ALT. Negli studi clinici con Pegasys nell'epatite B, marcati picchi di transaminasi sono stati accompagnati da lievi modificazioni in altre misurazioni della funzionalità epatica e senza evidenza di scompenso epatico. In circa la metà dei casi di incrementi maggiori di 10 volte l'ULN, la dose di Pegasys è stata ridotta o sospesa finché tali innalzamenti di transaminasi non si fossero abbassati, mentre il resto della terapia è continuato immutato. Un monitoraggio più frequente della funzionalità epatica è stato raccomandato in tutti i casi.

Ipersensibilità

Durante la terapia con interferone alfa sono state raramente osservate reazioni di ipersensibilità acute e serie (ad es. orticaria, angioedema, broncocostrizione, anafilassi). In questo caso, la terapia deve essere interrotta e deve essere istituita immediatamente una terapia medica appropriata. Episodi di rash transitori non necessitano di interruzione del trattamento.

Malattia autoimmune

Durante il trattamento con interferoni alfa è stato segnalato lo sviluppo di autoanticorpi e di disturbi autoimmuni. I pazienti predisposti allo sviluppo di disturbi autoimmuni possono essere esposti a un rischio maggiore. I pazienti che presentano segni o sintomi compatibili con i disturbi autoimmuni devono essere valutati con cautela e deve essere rivalutato il rapporto rischio-beneficio della terapia continuata con interferone (vedere anche *Sistema endocrino* ai paragrafi 4.4 e 4.8).

In pazienti affetti da CHC trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH), ovvero un disordine 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 sospeso e deve essere presa in considerazione la terapia steroidea (vedere paragrafo 4.8).

Febbre/infezioni

Mentre la febbre può essere associata alla sindrome simil-influenzale comunemente riportata durante la terapia con interferone, altre cause di febbre persistente, in particolare infezioni gravi (di origine batterica, virale o micotica), devono essere escluse, in particolare in pazienti con neutropenia. Infezioni gravi (batteriche, virali, fungine) e sepsi sono state descritte durante il trattamento con alfa-interferoni, tra cui Pegasys. In questi casi deve essere iniziata immediatamente una terapia anti-infettiva appropriata e deve essere presa in considerazione la sospensione della terapia.

Disturbi oculari

Con Pegasys sono stati segnalati rari casi di retinopatia, che comprendevano emorragia retinica, essudati cotonosi, papilledema, neuropatia ottica e ostruzione della vena o dell'arteria retinica, che possono portare a perdita dell'acuità visiva. Tutti i pazienti devono essere sottoposti a visita oculistica basale. Ogni paziente con diminuzione o perdita dell'acuità visiva deve sottoporsi ad un esame oftalmologico immediato e completo. I pazienti con disturbi oftalmologici preesistenti (ad es. retinopatia diabetica o ipertensiva) devono essere sottoposti ad esami oftalmologici periodici durante la terapia con Pegasys. Il trattamento con Pegasys deve essere interrotto in pazienti che sviluppano nuovi disturbi oftalmologici o loro peggioramenti.

Disturbi polmonari

Con Pegasys sono stati riportati sintomi polmonari, inclusi dispnea, infiltrati polmonari e polmonite. In caso di persistenti o anomali infiltrati polmonari o danno della funzionalità polmonare, il trattamento deve essere interrotto.

Alterazioni della cute

L'uso di interferoni alfa è stato associato a esacerbazione o scatenamento di psoriasi e sarcoidosi. Pegasys deve essere usato con cautela in pazienti con psoriasi e nei casi di comparsa o peggioramento di lesioni psoriasiche deve essere considerata l'interruzione della terapia.

Trapianto

La sicurezza e l'efficacia del trattamento con Pegasys e ribavirina non sono state determinate in pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di altri organi. Con Pegasys, da solo o in combinazione con ribavirina, sono stati riportati casi di rigetto di trapianto epatico e renale.

Pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto dei singoli farmaci antiretrovirali che devono essere assunti contemporaneamente alla terapia HCV per la conoscenza e il trattamento delle tossicità specifiche di ciascun prodotto e per la possibilità che vi siano tossicità sovrapponibili con Pegasys con o senza ribavirina. Nello studio NR15961, nei pazienti trattati contemporaneamente con stavudina e interferone con o senza ribavirina, l'incidenza di pancreatite e/o acidosi lattica è stata del 3% (12/398).

I pazienti coinfezati con HIV e trattati con terapia HAART presentano un aumentato rischio di sviluppare acidosi lattica. Pertanto si deve esercitare cautela quando si aggiungono Pegasys e ribavirina alla terapia HAART (vedere l'RCP della ribavirina).

I pazienti coinfezati con un grado avanzato di cirrosi e trattati con terapia HAART presentano anche un aumentato rischio di scompenso epatico ed eventualmente morte quando trattati con ribavirina in associazione con interferoni, compreso Pegasys. Le variabili al basale che possono essere associate a scompenso epatico in pazienti cirrotici coinfezati comprendono: aumento della bilirubina sierica, diminuzione dell'emoglobina, aumento della fosfatasi alcalina o diminuzione della conta piastrinica e trattamento con didanosina (ddI).

L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.5).

Durante il trattamento i pazienti coinfezati devono essere attentamente monitorati al fine di individuare segni e sintomi di scompenso epatico (comprensivi di ascite, encefalopatia epatica, sanguinamento da varici esofagee, sintesi epatica compromessa; ad esempio punteggio di Child Pugh uguale a 7 o superiore). Il punteggio di Child Pugh può essere influenzato da fattori correlati al trattamento (cioè iperbilirubinemia indiretta, ipoalbuminemia) e non necessariamente attribuibile a scompenso epatico. Il trattamento con Pegasys deve essere interrotto immediatamente nei pazienti con segni di scompenso epatico.

Nei pazienti coinfezati con HIV-HCV, sono disponibili dati limitati relativi all'efficacia e alla sicurezza in pazienti con conte CD4 inferiori a 200 cellule/ μ l. I pazienti con basse conte CD4 devono quindi essere trattati con cautela.

Disordini dentali e periodontali

Disordini dentali e periodontali, che possono portare alla perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti trattati con Pegasys e ribavirina in associazione. Inoltre, la xerostomia può indurre un effetto dannoso sui denti e sulle membrane mucose della bocca, durante schemi terapeutici prolungati con la associazione di Pegasys e ribavirina. I pazienti devono lavare i propri denti energicamente due volte al giorno e sottoporsi a regolari visite di controllo dentali. Inoltre, alcuni pazienti potrebbero presentare vomito. In tal caso, essi devono essere consigliati ad un'ulteriore igiene dentale dopo il vomito.

Uso di peginterferone come monoterapia di mantenimento a lungo termine (uso non approvato)

In uno studio randomizzato e controllato, condotto in USA (HALT-C) in pazienti HCV non responder con vari gradi di fibrosi, nel quale è stato studiato il trattamento per 3,5 anni con Pegasys 90 microgrammi a settimana in monoterapia, non sono state osservate riduzioni significative del tasso di progressione della fibrosi o degli eventi clinici correlati.

Eccipienti

Pegasys contiene alcool benzilico. Non deve essere somministrato a bambini prematuri o neonati. Può causare reazioni tossiche e anafilattoidi nei bambini fino a 3 anni di età.

Pegasys contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

La somministrazione di Pegasys 180 microgrammi una volta alla settimana per 4 settimane in soggetti maschi sani non ha evidenziato alcun effetto sui profili farmacocinetici di mefentoina, dapsonsone, debrisoquina e tolbutamide; ciò suggerisce che Pegasys non ha effetti sull'attività metabolica in vivo degli isoenzimi 3A4, 2C9, 2C19 e 2D6 del citocromo P450.

Nello stesso studio, è stato osservato un aumento del 25% nell'AUC della teofillina (marker dell'attività del citocromo P450 1A2) e questo dimostra che Pegasys è un inibitore dell'attività del citocromo P450 1A2. Le concentrazioni sieriche di teofillina devono essere monitorate e occorre prevedere un appropriato aggiustamento della dose di teofillina in pazienti che assumono contemporaneamente teofillina e Pegasys. L'interazione tra teofillina e Pegasys è probabilmente massima dopo più di 4 settimane di terapia con Pegasys.

Pazienti monoinfetti da virus HCV e pazienti monoinfetti da virus HBV

In uno studio di farmacocinetica su 24 pazienti con infezione da HCV che ricevevano in concomitanza una terapia di mantenimento con metadone (dose mediana 95 mg; range 30 mg-150 mg), il trattamento con Pegasys 180 microgrammi s.c. una volta alla settimana per 4 settimane era associato a livelli medi di metadone che erano dal 10 al 15% più elevati rispetto al basale. Il significato clinico di questa condizione è sconosciuto; tuttavia i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di tossicità da metadone. Specialmente in pazienti ad alte dosi di metadone, si deve considerare il rischio di un allungamento dell'intervallo QT.

La ribavirina, essendo dotata di un effetto inibitorio sull'inosina monofosfato deidrogenasi, può interferire con il metabolismo dell'azatioprina comportando possibilmente un accumulo di 6-metilinosina monofosfato (6-MTIMP), che è stato associato a mielotossicità in pazienti trattati con azatioprina. L'utilizzo di peginterferone alfa-2a e ribavirina in associazione ad azatioprina deve essere evitato. In casi singoli, dove il beneficio della somministrazione contemporanea di ribavirina e azatioprina supera i rischi potenziali, è raccomandato che venga effettuato uno stretto monitoraggio ematologico durante l'uso concomitante di azatioprina, per identificare i segni di mielotossicità; in questo caso il trattamento con questi medicinali deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.4).

I risultati da sottostudi di farmacocinetica dei trial pivotal di fase III non hanno dimostrato interazioni farmacocinetiche tra Pegasys e lamivudina in pazienti affetti da HBV o tra Pegasys e ribavirina in pazienti affetti da HCV.

Uno studio clinico che ha valutato l'associazione di telbivudina 600 mg al giorno con interferone pegilato alfa-2a 180 microgrammi una volta alla settimana per via sottocutanea per il trattamento dell'HBV, indica che la combinazione è associata ad un aumentato rischio di sviluppare neuropatia periferica. Il meccanismo alla base di questi eventi non è noto; quindi la co-somministrazione di telbivudina e altri interferoni (pegilati o standard) può anche comportare un rischio eccessivo. Inoltre, il beneficio dell'associazione di telbivudina con interferone alfa (pegilato o standard) non è attualmente stabilito. Pertanto, la combinazione di Pegasys con telbivudina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Pazienti con coinfezione da HIV-HCV

Non è stata osservata alcuna evidenza apparente di interazioni farmacologiche in 47 pazienti con coinfezione da HIV-HCV che hanno completato un sottostudio farmacocinetico della durata di 12 settimane allo scopo di esaminare l'effetto della ribavirina sulla fosforilazione intracellulare di alcuni inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (lamivudina e zidovudina o stavudina). Tuttavia, dato l'elevato grado di variabilità, gli intervalli di confidenza risultavano piuttosto ampi. L'esposizione plasmatica della ribavirina non sembrava influenzata dalla somministrazione concomitante degli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI).

La somministrazione concomitante di ribavirina e didanosina non è raccomandata. L'esposizione a didanosina o al suo metabolita attivo (dideossiadenosina 5'-trifosfato) aumenta *in vitro* in caso di somministrazione concomitante di ribavirina. In seguito all'uso di ribavirina, sono stati segnalati casi di insufficienza epatica fatale e di neuropatia periferica, pancreatite ed iperlattacemia sintomatica/acidosi lattica.

È stato riportato un peggioramento dell'anemia dovuto alla ribavirina quando la zidovudina è parte del regime utilizzato per trattare l'HIV, sebbene l'esatto meccanismo debba ancora essere chiarito. L'uso concomitante di ribavirina e zidovudina non è raccomandato a causa di un aumentato rischio di anemia (vedere paragrafo 4.4). Occorre prendere in considerazione la possibilità di sostituire la zidovudina in un regime di associazione alla terapia antiretrovirale se questo è già in corso. Questo è particolarmente importante in pazienti con anamnesi di anemia indotta da zidovudina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono o sono limitati i dati derivati dall'uso del peginterferone alfa-2a in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto. Pegasys deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il possibile beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se metaboliti di peginterferone alfa-2a vengano escreti nel latte materno. A causa di potenziali reazioni avverse nei neonati durante l'allattamento, l'allattamento deve essere interrotto prima dell'inizio del trattamento.

Fertilità

Non ci sono dati sugli effetti di peginterferone alfa-2a sulla fertilità nelle donne. Si è osservato un prolungamento del ciclo mestruale con peginterferon alfa-2a nelle femmine di scimmia (vedere paragrafo 5.3).

Uso con ribavirina

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogenici e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. La terapia con ribavirina è controindicata nella donne in stato di gravidanza. Deve essere prestata estrema cautela per evitare gravidanze nelle pazienti o nelle compagne di pazienti maschi che assumono Pegasys in associazione con ribavirina. Le pazienti di sesso femminile in età fertile devono usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Fare riferimento all'RCP della ribavirina.

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

Pegasys altera lievemente o moderatamente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. I pazienti che sviluppano capogiri, confusione, sonnolenza o astenia devono essere avvertiti di astenersi dalla guida o dall'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Epatite Cronica B in pazienti adulti

Nelle sperimentazioni cliniche che prevedevano 48 settimane di trattamento e 24 settimane di follow-up, il profilo di sicurezza di Pegasys nella CHB è risultato simile a quello osservato nella CHC. Fatta eccezione per la piressia, la frequenza della maggior parte delle reazioni avverse segnalate si è rivelata notevolmente inferiore nei pazienti affetti da CHB trattati con Pegasys in monoterapia rispetto ai pazienti affetti da CHC trattati con Pegasys in monoterapia (vedere Tabella 9). Durante gli studi, l'88% dei pazienti trattati con Pegasys e il 53% di quelli appartenenti al gruppo di confronto lamivudina hanno manifestato eventi avversi, mentre il 6% e il 4% dei pazienti trattati rispettivamente con Pegasys e lamivudina hanno sviluppato eventi avversi gravi. Il 5% dei pazienti ha abbandonato la terapia con Pegasys a causa di eventi avversi o anomalie di laboratorio, mentre meno dell'1% dei pazienti ha cessato il trattamento con lamivudina per le stesse ragioni. Il tasso di abbandono dei pazienti con cirrosi è risultato simile a quello riscontrato nella popolazione globale in ciascun gruppo di trattamento.

Epatite cronica C in pazienti adulti

La frequenza e la gravità delle reazioni avverse più comunemente segnalate con Pegasys sono simili a quelle segnalate con interferone alfa-2a (vedere Tabella 9). Le reazioni avverse più frequentemente segnalate con Pegasys 180 microgrammi erano per la maggior parte di gravità da lieve a moderata ed erano trattabili senza dover modificare le dosi o sospendere la terapia.

Epatite cronica C in pazienti precedentemente non responsivi

Nel complesso il profilo di sicurezza di Pegasys in associazione con ribavirina in pazienti precedentemente non responsivi è stato simile a quello dei pazienti mai trattati in precedenza. In uno studio clinico condotto su pazienti non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa-2b pegilato/ribavirina, che ha esposto i pazienti a 48 o 72 settimane di trattamento, la frequenza della sospensione del trattamento per eventi avversi o anomalie di laboratorio derivanti dal trattamento con Pegasys e ribavirina è stata rispettivamente del 6 % e del 7 % nel braccio di trattamento per 48 settimane e rispettivamente del 12% e 13% nel braccio di trattamento per 72 settimane. Analogamente, per i pazienti con cirrosi o transizione a cirrosi, la frequenza della sospensione del trattamento con Pegasys e ribavirina è stata più elevata nei bracci di trattamento di 72 settimane (13 % e 15 %) rispetto ai bracci di trattamento di 48 settimane (6 % e 6 %). I pazienti che si erano ritirati dalla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b/ribavirina per tossicità ematologica sono stati esclusi dallo studio.

In un altro studio clinico i pazienti non responsivi con fibrosi avanzata o cirrosi (punteggio di Ishak di 3-6) e una bassa conta piastrinica al basale ($50.000 \text{ cellule/mm}^3$) sono stati trattati per 48 settimane. Le anomalie ematologiche evidenziate da test di laboratorio che si sono osservate nel corso delle prime 20 settimane dello studio includevano anemia (il 26 % dei pazienti ha manifestato un livello dell'emoglobina $<10 \text{ g/dl}$), neutropenia (il 30 % ha manifestato un valore di CAN $<750 \text{ cellule/mm}^3$) e trombocitopenia (il 13 % ha manifestato una conta piastrinica $<50000 \text{ cellule /mm}^3$) (vedere paragrafo 4.4).

Epatite cronica C e co-infezione da HIV

In pazienti con coinfezione da HIV-HCV, i profili clinici di reazione avversa riportati in seguito al trattamento con Pegasys, in monoterapia o in associazione con ribavirina, erano simili a quelli osservati in pazienti monoinfettati da HCV. Nei pazienti affetti da HIV-HCV trattati con Pegasys in associazione con ribavirina altri effetti indesiderati sono stati riportati in $\geq 1\%$ fino a $\leq 2\%$ dei pazienti: iperlattacidemia/acidosi lattica, influenza, polmonite, labilità emotiva, apatia, tinnito, dolore faringolaringeo, cheilite, lipodistrofia acquisita e cromaturia. Il trattamento con Pegasys è stato associato ad una diminuzione della conta assoluta delle cellule CD4+ nelle prime 4 settimane, non accompagnata da una riduzione della percentuale di cellule CD4+. La diminuzione della conta delle cellule CD4+ era reversibile a seguito della riduzione della dose o della sospensione della terapia. L'impiego di Pegasys non ha avuto alcun impatto negativo osservabile sul controllo della viremia dell'HIV sia durante la terapia che al follow-up. Dati limitati sulla sicurezza sono disponibili per quanto riguarda i pazienti coinfezati con conta delle cellule CD4+ < 200/ μ l.

Lista tabulata delle reazioni avverse

La Tabella 9 riassume gli effetti indesiderati segnalati con Pegasys in monoterapia in pazienti adulti affetti da epatite cronica B o epatite cronica C e con Pegasys in associazione con ribavirina per pazienti con epatite cronica C. Gli effetti indesiderati riportati negli studi clinici sono raggruppati in accordo alla frequenza come segue: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$ a < 1/10), non comuni ($\geq 1/1000$ a < 1/100), rari ($\geq 1/10.000$ a < 1/1000), molto rari (< 1/10.000). Per report spontanei di effetti indesiderati provenienti dall'esperienza post-marketing, la frequenza non è nota (non è possibile stimarla dai dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento per frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine decrescente di severità.

Tabella 9: Effetti indesiderati riportati con Pegasys in monoterapia per CHB o CHC o in associazione con ribavirina per pazienti con CHC negli studi clinici o nell'esperienza Post-Marketing

Classificazione Sistemica Organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Infezioni ed infestazioni		Bronchite infezione delle vie aeree superiori, candidosi orale, herpes simplex, infezioni micotiche, virali e batteriche	Polmonite, infezione cutanea	Endocardite, otite esterna		Sepsi
Tumori benigni e maligni			Tumore epatico			
Patologie del sistema emolinfopoietico		Trombocitopenia, anemia, linfodenopatia		Pancitopenia	Anemia aplastica	Aplasia pura dei globuli rossi
Disturbi del sistema immunitario			Sarcoidosi, tiroidite	Anafilassi, lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide	Porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica	Rigetto di trapianto di fegato e rene, Malattia di Vogt-Koyanagi-Harada
Patologie endocrine		Ipotiroidismo, ipertiroidismo	Diabete	Chetoacidosi diabetica		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Anoressia		Disidratazione			

Classificazione Sistemica Organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Disturbi psichiatrici	Depressione*, ansia, insonnia*	Aggressività, alterazione dell'umore Disturbi emozionali, nervosismo, diminuzione del desiderio sessuale	Ideazione suicidaria, allucinazioni	Suicidio, disturbi psicotici		Mania, disordini bipolari, ideazione omicida
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiri*, riduzione della concentrazione	Sincope, emicrania, diminuzione della memoria, debolezza, ipoestesia, iperestesia, parestesia, tremore, disturbi del gusto, incubi notturni, sonnolenza	Neuropatia periferica	Coma, convulsioni, paralisi facciale		Ischemia cerebrale
Patologie dell'occhio		Visione offuscata, dolore oculare, infiammazione oculare, xeroftalmia	Emorragia retinica	Neuropatia ottica, papilledema, retinopatia vascolare, retinopatia, ulcera corneale	Perdita della vista	Distacco sieroso della retina, neurite ottica
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini, otalgia	Perdita dell'udito			
Patologie cardiache		Tachicardia, edema periferico, palpitazioni,		Infarto del miocardio, scompenso cardiaco congestizio, cardiomiopatia angina, aritmia, fibrillazione atriale, pericardite, tachicardia sopraventricolare		
Patologie vascolari		Vampate	Iperensione	emorragia cerebrale, vasculite		Ischemia periferica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Dispnea, tosse	Dispnea da sforzo, epistassi, nasofaringite, congestione dei seni nasali e paranasali, congestione nasale, rinite, mal di gola	Sibili	Polmonite interstiziale che include esito letale, embolia polmonare		Iperensione arteriosa polmonare [§]

Classificazione Sistemica Organica	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Rari	Molto rari	Frequenza non nota
Patologie gastrointestinali	Diarrea*, nausea*, dolore addominale*	Vomito, dispepsia, disfagia, ulcerazioni della bocca, emorragia gengivale, glossite, stomatite, flatulenza secchezza delle fauci	Emorragia gastrointestinale	Ulcera peptica, pancreatite		Colite ischemica, pigmentazione della lingua
Patologie epatobiliari			Disfunzione epatica	Compromissione epatica, colangite, steatosi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Alopecia, dermatite, prurito, secchezza cutanea	Psoriasi, orticaria, eczema, rash, aumento della sudorazione, disturbi cutanei, reazione di fotosensibilità, sudori notturni			Sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, necrolisi epidermica tossica, eritema multiforme	
Patologie del sistema muscoloscheletrico, del tessuto connettivo	Mialgia, artralgia	Mal di schiena, artrite, debolezza muscolare, dolore osseo, dolore al collo, dolore muscoloscheletrico, crampi muscolari		Miosite		Rabdomiolisi
Patologie urinarie e renali				Insufficienza renale		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Impotenza				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Febbre, brividi*, dolore*, astenia, affaticamento, reazione al sito di iniezione*, irritabilità*	Dolore toracico, malattia simil-influenzale, malessere, letargia, vampate, sete				
Esami diagnostici		Perdita di peso				
Traumatismo e avvelenamento				Sovradosaggio di sostanza		

* Queste reazioni avverse sono state comuni ($\geq 1/100 - < 1/10$) nei con CHB trattati con Pegasis in monoterapia

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipertensione arteriosa polmonare

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.

Valori di laboratorio

Il trattamento con Pegasys è risultato associato con anomalie dei valori di laboratorio: aumento delle ALT, aumento della bilirubina, disturbi elettrolitici (ipopotassiemia, ipocalcemia, ipofosfatemia), iperglicemia, ipoglicemia e aumento dei trigliceridi (vedere paragrafo 4.4). Fino al 2% dei pazienti, sia con Pegasys in monoterapia sia con trattamento di associazione con ribavirina, ha segnalato un aumento dei livelli delle ALT che ha portato a una modificazione della dose o alla sospensione del trattamento.

Il trattamento con Pegasys è risultato associato con diminuzioni dei valori ematologici (leucopenia, neutropenia, linfopenia, trombocitopenia ed emoglobina), che generalmente migliorano con la modificazione della dose, e ritornano ai valori pre-trattamento entro 4-8 settimane dal termine del trattamento (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Neutropenia moderata (CAN: $0,749 - 0,5 \times 10^9/l$) e severa (CAN: $< 0,5 \times 10^9/l$) è stata osservata rispettivamente nel 24% (216/887) e nel 5% (41/887) dei pazienti che hanno ricevuto Pegasys 180 microgrammi e ribavirina 1000/1200 milligrammi per 48 settimane.

Anticorpi anti-interferone

L'1-5% dei pazienti trattati con Pegasys ha sviluppato anticorpi neutralizzanti anti-interferone. Come con altri interferoni, si è osservata una maggiore incidenza di anticorpi neutralizzanti nella CHB. Tuttavia, in nessuna delle due patologie vi è stata correlazione con una mancata risposta terapeutica.

Funzionalità tiroidea

Il trattamento con Pegasys è stato associato ad anomalie clinicamente significative nei valori di funzionalità tiroidea che hanno richiesto un intervento clinico (vedere paragrafo 4.4). La frequenza osservata (4,9%) in pazienti trattati con Pegasys e ribavirina (NV15801) è simile a quella osservata con altri interferoni.

Valori di laboratorio in pazienti con co-infezione da HIV-HCV

Sebbene tossicità ematologiche quali neutropenia, trombocitopenia ed anemia si siano verificate con maggior frequenza in pazienti con HIV-HCV, la maggior parte di esse è stata trattata mediante la modificazione della dose e l'impiego di fattori della crescita e solo di rado ha richiesto la sospensione anticipata del trattamento. La diminuzione dei livelli di CAN al di sotto di 500 cellule/mm^3 è stata osservata rispettivamente nel 13% e nell'11% dei pazienti che ricevevano Pegasys in monoterapia e in terapia di associazione. È stata osservata una diminuzione delle piastrine al di sotto di $50.000 \text{ cellule/mm}^3$ rispettivamente nel 10% e nell'8% dei pazienti che ricevevano Pegasys in monoterapia e in terapia di associazione. Rispettivamente nel 7% e nel 14% dei pazienti trattati con Pegasys in monoterapia o in terapia di associazione è stata segnalata anemia (emoglobina $< 10 \text{ g/dl}$).

Popolazione pediatrica

Epatite cronica B

In una sperimentazione clinica (YV25718) condotta su 111 pazienti in età pediatrica tra i 3 e i 17 anni trattati con Pegasys per 48 settimane, il profilo di sicurezza è risultato comparabile a quello osservato negli adulti affetti da CHB e nei pazienti in età pediatrica affetti da CHC.

Nei pazienti trattati con Pegasys nell'ambito dello studio YV25718, tra il basale e la Settimana 48 di trattamento, le variazioni medie dello Z-score dell'altezza e del peso per età erano rispettivamente a -0,07 (n=108) e -0,21 (n=106) in confronto a -0,01 (n=47) e -0,08 (n=47) nei pazienti non trattati. Alla Settimana 48 del trattamento con Pegasys è stata osservata rispetto alle curve di crescita di riferimento una riduzione percentile dell'altezza o del peso di oltre 15 percentili nel 6% e nel 13% dei pazienti rispettivamente per l'altezza e per il peso. Nel gruppo non trattato, tale riduzione è stata invece registrata nel 2% e nel 9% dei pazienti rispettivamente per l'altezza e per il peso. Nella maggior parte dei pazienti è stata osservata una ripresa della crescita post-trattamento in studi di follow-up a breve termine (81% fino a 2 anni) e a lungo termine (82% fino a 5 anni).

Epatite cronica C

In uno studio clinico condotto in 114 pazienti in età pediatrica (dai 5 ai 7 anni di età) trattati con Pegasys in monoterapia o in associazione con ribavirina (vedere paragrafo 5.1), modifiche di dose si sono rese necessarie in circa un terzo dei pazienti, più comunemente per la comparsa di neutropenia e anemia. In generale, il profilo di sicurezza osservato nei pazienti in età pediatrica era simile a quello osservato negli adulti. Negli studi pediatrici, le reazioni avverse prevalenti nei pazienti trattati con Pegasys in associazione con ribavirina fino a 48 settimane sono stati la sindrome simil-influenzale (91%), mal di testa (64%), disturbi gastrointestinali (56%) e reazioni al sito di iniezione (45%). Un elenco completo di reazioni avverse riportate in questo gruppo di trattamento (n=55) è fornito nella Tabella 10. Sette pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione di Pegasys e ribavirina per 48 settimane hanno interrotto il trattamento per motivi di sicurezza (depressione, disturbi psichiatrici, perdita transitoria della vista, essudati retinici, iperglicemia, diabete mellito di tipo 1 e anemia). La maggior parte delle reazioni avverse riportate nello studio sono state di severità lieve o moderata.

Reazioni avverse severe sono state riportate in 2 pazienti in trattamento nel gruppo della terapia di combinazione di Pegasys e ribavirina (iperglicemia e colecistectomia).

Nei pazienti in età pediatrica è stata osservata un'inibizione della crescita (vedere paragrafo 4.4). Dopo 48 settimane di trattamento, i pazienti in età pediatrica sottoposti a terapia di associazione a base di Pegasys e ribavirina hanno evidenziato un ritardo nell'aumento di peso e altezza rispetto al basale. Durante il trattamento è stata registrata una riduzione dei percentili "peso per età" e "altezza per età" rispetto alla popolazione di riferimento. Alla fine dei 2 anni di follow-up post-trattamento, la maggior parte dei pazienti è ritornata ai percentili delle curve di crescita di riferimento basali, sia per il peso che per l'altezza (il percentile del peso medio era pari al 64% al basale e al 60% 2 anni dopo il trattamento; il percentile dell'altezza media era pari al 54% al basale e al 56% 2 anni dopo il trattamento). Alla fine del trattamento, il 43% dei pazienti ha manifestato una riduzione percentile del peso uguale o superiore a 15 percentili, mentre il 25% (13 su 53) ha presentato una riduzione percentile dell'altezza uguale o superiore a 15 percentili sulle curve di crescita di riferimento. Due anni dopo il trattamento, il 16% (6 su 38) dei pazienti si è mantenuto al di sotto della curva del peso basale di almeno 15 percentili, mentre l'11% (4 su 38) si è mantenuto al di sotto della curva dell'altezza basale di almeno 15 percentili.

Il 55% (21 su 38) dei soggetti che hanno completato lo studio originale è stato arruolato nel follow-up a lungo termine della durata massima di 6 anni post-trattamento. Lo studio ha dimostrato che la ripresa della crescita a 2 anni post-trattamento si è mantenuta fino a 6 anni dopo il trattamento. Per quanto riguarda alcuni soggetti che a 2 anni post-trattamento erano al di sotto della curva dell'altezza basale di almeno 15 percentili, a 6 anni post-trattamento è stato osservato un ritorno a percentili dell'altezza sovrapponibili al basale o è stato identificato un fattore causale non correlato al trattamento. L'entità dei dati disponibili non è sufficiente a concludere che l'inibizione della crescita causata dall'esposizione a Pegasys sia sempre reversibile.

Tabella 10: Reazioni avverse riportate tra pazienti pediatrici con infezione da HCV e assegnati a Pegasys più ribavirina nello studio NV17424

Classificazione Sistemica Organica	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni		Mononucleosi infettiva, faringite streptococcica, influenza, gastroenterite virale, candidiasi, gastroenterite, ascesso dentale, orzaio, infezione delle vie urinarie, nasofaringite
Patologie del sistema emolinfopoietico		Anemia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Riduzione dell'appetito	Iperglicemia, diabete mellito di tipo 1
Disturbi psichiatrici	Insonnia	Depressione, ansia, allucinazioni, comportamento anomalo, aggressività, rabbia, disturbo da deficit di attenzione/iperattività
Patologie del sistema nervoso	Mal di testa	Vertigini, disturbi dell'attenzione, emicrania
Patologie dell'occhio		Cecità transitoria, essudati retinici, disturbi della vista, irritazione dell'occhio, dolore all'occhio, prurito all'occhio
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Dolore all'orecchio
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea, epistassi
Patologie gastrointestinali	Disturbi gastrointestinali	Dolore dell'addome superiore, stomatite, nausea, stomatite aftosa, disturbi del cavo orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Rash, prurito, alopecia	Gonfiore del viso, eruzioni da farmaci
Patologie del sistema muscoloscheletrico, e del tessuto connettivo	Dolore muscoloscheletrico	Mal di schiena, dolore alle estremità
Patologie urinarie e renali		Disuria, incontinenza, disturbi delle vie urinarie
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Perdite vaginali
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sindrome simil-influenzale, reazioni al sito d'iniezione, irritabilità, affaticamento	Piressia, ematoma al sito d'iniezione, dolore
Indagini diagnostiche		Valutazione psichiatrica anormale
Procedure mediche e chirurgiche		Estrazione dentale colecistectomia
Condizioni sociali		Problemi educativi

Valori di laboratorio

Riduzioni dei valori di emoglobina, neutrofili, piastrine o aumenti dei livelli di ALT possono richiedere una riduzione della dose o l'interruzione permanente del trattamento (vedere paragrafo 4.2). La maggior parte delle anomalie di laboratorio osservate nel corso dello studio clinico sono rientrate nei valori basali poco tempo dopo l'interruzione del trattamento.

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 stati riportati sovradosaggi da due iniezioni in giorni consecutivi (anziché con un intervallo settimanale) fino ad una iniezione al giorno per 1 settimana (cioè 1260 microgrammi a settimana). Nessuno di questi pazienti ha sviluppato eventi insoliti, gravi o che limitano il trattamento. Sono state somministrate dosi settimanali fino a 540 e 630 microgrammi in studi clinici con pazienti affetti da carcinoma renale e leucemia mieloide cronica, rispettivamente. La tossicità dose-limitante era dovuta ad astenia, aumento degli enzimi epatici, neutropenia e piastrinopenia, in linea con la terapia con interferone.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanza ad azione immunostimolante, interferoni, codice ATC: L03AB11

Meccanismo d'azione

La coniugazione di PEG (bis-monometossi polietilenglicole) all'interferone alfa-2a forma un interferone alfa-2a pegilato (Pegasys). Pegasys possiede *in vitro* le attività antivirale e antiproliferativa caratteristiche dell'interferone alfa-2a.

L'interferone alfa-2a è coniugato con bis-[monometossi polietilenglicole] con un grado di sostituzione di una mole di polimero/mole di proteina. La massa molecolare media è di circa 60000, di cui la porzione proteica costituisce circa 20000.

Effetti farmacodinamici

Nei pazienti responders affetti da epatite C che hanno ricevuto un trattamento con Pegasys 180 microgrammi i livelli di HCV-RNA si riducono con un andamento bifasico. La prima fase della caduta si verifica da 24 a 36 ore dopo la somministrazione della prima dose di Pegasys, ed è seguita dalla seconda fase della caduta che continua successivamente tra la 4a e la 16a settimana nei pazienti con risposta sostenuta. Nei pazienti trattati con la associazione di ribavirina e interferone alfa-2a pegilato o interferone alfa, la ribavirina non ha un effetto significativo sulla cinetica virale iniziale delle prime 4-6 settimane.

Efficacia clinica e sicurezza

Epatite cronica B

Predittività di risposta

Una metanalisi condotta a livello dei pazienti su 9 studi clinici realizzati con Pegasys (n = 1.423) in soggetti affetti da CHB HBeAg-positivi e HBeAg-negativi ha dimostrato che, in alcuni genotipi, i livelli di HBsAg e HBV DNA alla Settimana 12 di trattamento sono predittivi dell'esito finale della terapia alla Settimana 24 post-trattamento. Le caratteristiche operative di questi biomarcatori sono presentate nella Tabella 11. Non è possibile identificare un unico biomarcatore con *cut-off* per ottimizzare tutte le caratteristiche operative (valore predittivo negativo [NPV], sensibilità, specificità)

e pratiche (semplicità, praticità). Nel contesto di un particolare quadro clinico occorre valutare la possibilità di interrompere anticipatamente il trattamento.

Nei pazienti HBeAg-positivi con infezione da HBV di genotipo B e C, livelli di HBsAg > 20.000 UI/ml o di HBV DNA > 8 log₁₀ UI/ml alla Settimana 12 dopo l'inizio del trattamento sono associati a un'alta probabilità di mancato conseguimento della sieroconversione HBeAg e di livelli di HBV-DNA < 2.000 UI/ml a 24 settimane post-trattamento (NPV > 90%). Nell'HBV di genotipo A e D, la dimensione dei sottogruppi non era sufficiente per poter essere analizzata.

Nei pazienti HBeAg-negativi con infezione da HBV di genotipo D, livelli di HBsAg > 20.000 UI/ml o di HBV DNA > 6,5 log₁₀ UI/ml alla Settimana 12 dopo l'inizio del trattamento sono associati a un'alta probabilità di mancato conseguimento di livelli di HBV DNA < 2.000 UI/ml e della normalizzazione dei valori di ALT alla Settimana 24 post-trattamento. La dimensione del sottogruppo con HBV di genotipo A non era sufficiente per poter essere analizzata. Nei pazienti HBeAg-negativi con infezione da HBV di genotipo B o C non è possibile identificare alcun biomarcatore dalla performance accettabile.

Esiste la possibilità di prendere in considerazione altri biomarcatori in corso di trattamento che sono stati oggetto di pubblicazione e che risultano predittivi dell'esito finale della terapia con Pegasys.

Tabella 11: Performance di singoli biomarcatori alla Settimana 12 di terapia in pazienti affetti da CHB HBeAg-positivi e HBeAg-negativi in funzione del genotipo

Genotipo	Cut-off (UI/ml)	NPV	Sensibilità	Specificità
HBeAg-positivi^(a)				
B	HBsAg > 20.000	0,93	0,96	0,23
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,90	0,94	0,26
C	HBsAg > 20.000	0,96	0,97	0,22
	HBV DNA > 8 log ₁₀	0,98	0,98	0,19
HBeAg-negativi^(a)				
D	HBsAg > 20.000	0,91	0,94	0,16
	HBV DNA > 6,5 log ₁₀	1,00	1,00	0,11

NPV = valore predittivo negativo. Sensibilità = % di tutti i responsivi che non hanno raggiunto il livello di sospensione del trattamento (stopping rule). Specificità = % di pazienti non responsivi che hanno raggiunto il livello di sospensione del trattamento (stopping rule)

(a) La risposta al trattamento dei pazienti HBeAg-positivi è stata definita come sieroconversione HBeAg (intesa come perdita di HBeAg e presenza di anti-HBe) + livelli di HBV DNA < 2.000 UI/ml a 6 mesi post-trattamento. La risposta al trattamento dei pazienti HBeAg-negativi è stata invece definita come livelli di HBV DNA < 2.000 UI/ml + normalizzazione dei valori di ALT a 6 mesi post-trattamento.

Tutti gli studi clinici hanno reclutato pazienti con CHB che avevano replicazione virale attiva misurata con HBV DNA, elevati livelli di ALT e biopsia epatica coerente con epatite cronica. Lo studio WV16240 ha reclutato pazienti positivi per HBeAg, mentre lo studio WV16241 ha reclutato pazienti negativi per HBeAg e positivi per anti-HBe. In entrambi gli studi la durata del trattamento è stata di 48 settimane, con 24 settimane di follow-up senza trattamento. Entrambi gli studi hanno confrontato Pegasys più placebo verso Pegasys più lamivudina verso lamivudina da sola. Nessun paziente coinfecto HBV-HIV è stato incluso in questi studi clinici.

I tassi di risposta al termine del follow-up per i due studi sono riportati nella Tabella 12. Nello studio WV16240, gli endpoints primari di efficacia sono stati la sieroconversione HBeAg e l'HBV-DNA al di sotto di 10⁵ copie/ml. Nello studio WV16241, gli endpoint primari di efficacia sono stati la normalizzazione dei livelli di ALT e l'HBV-DNA al di sotto di 2 x 10⁴ copie/ml. L'HBV DNA è stato misurato con COBAS AMPLICOR™ HBV MONITOR Assay (limite di rilevazione 200 copie/ml).

Un totale di 283 pazienti su 1351 (21%) aveva fibrosi o cirrosi avanzata, 85 su 1351 (6%) aveva cirrosi. Non si è avuta alcuna differenza nel tasso di risposta tra questi pazienti e quelli senza fibrosi o cirrosi avanzata.

Tabella 12: Risposte sierologiche, virologiche e biochimiche nella CHB

Parametro di risposta	HBeAg positivi Studio WV16240			HBeAg negativi / anti-HBe positivi Studio WV16241		
	Pegasys 180 mcg e Placebo (N=271)	Pegasys 180 mcg e Lamivudina 100 mg (N=271)	Lamivudina 100 mg (N=272)	Pegasys 180 mcg e Placebo (N=177)	Pegasys 180 mcg e Lamivudina 100 mg (N=179)	Lamivudina 100 mg (N=181)
Sero-conversione HBeAg	32% #	27%	19%	N/A	N/A	N/A
Risposta* dell'HBV DNA	32% #	34%	22%	43% #	44%	29%
Normalizzazione ALT	41% #	39%	28%	59% #	60%	44%
Sero-conversione HBsAg	3% #	3%	0%	3%	2%	0%

*Per pazienti HBeAg-positivi: HBV DNA <10⁵ copie/ml

Per pazienti HBeAg-negativi / anti-HBe-positivi: HBV DNA < 2 x 10⁴ copie/ml# Valore di p (verso lamivudina) ≤ 0,01 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

La risposta istologica era simile nei tre gruppi di trattamento di ciascun studio; tuttavia, i pazienti con una risposta sostenuta dopo 24 settimane dalla fine del trattamento avevano una probabilità significativamente maggiore di mostrare anche un miglioramento istologico.

Tutti i pazienti che avevano completato gli studi di fase III erano idonei ad entrare in uno studio di follow-up a lungo termine (WV16866). Tra i pazienti provenienti dallo studio WV16240, che avevano ricevuto Pegasys in monoterapia ed erano entrati nello studio di follow-up a lungo termine, la percentuale di seroconversione HBeAg sostenuta 12 mesi dopo il termine della terapia era del 48% (73/153). Nei pazienti che avevano ricevuto Pegasys in monoterapia nello studio WV16241, le percentuali di risposta HBV-DNA e di normalizzazione dei livelli di ALT 12 mesi dopo il termine della terapia erano del 42% (41/97) e del 59% (58/99), rispettivamente.

Epatite cronica C:

Predittività di risposta

Fare riferimento al paragrafo 4.2, nella Tabella 2.

Dose-risposta in monoterapia

In un confronto diretto con la dose di 90 microgrammi, la dose di 180 microgrammi è risultata associata ad una superiore risposta virologica sostenuta in pazienti con cirrosi, ma in uno studio nei pazienti non cirrotici risultati sostanzialmente simili sono stati ottenuti con le dosi di 135 microgrammi e 180 microgrammi.

Studi clinici di conferma in pazienti adulti mai trattati in precedenza

Tutti gli studi clinici hanno reclutato pazienti naïve all'interferone con CHC confermata da livelli rilevabili di HCV-RNA nel siero, livelli elevati delle ALT (eccetto lo studio NR16071) e una biopsia epatica coerente con un'epatite cronica. Lo studio NV15495 ha specificamente reclutato pazienti con diagnosi istologica di cirrosi (circa l'80%) o transizione a cirrosi (circa il 20%). Nello studio clinico NR15961 sono stati inclusi soltanto pazienti con coinfezione da HIV/HCV (vedere Tabella 21). Questi pazienti avevano una malattia da HIV stabile e la conta media delle cellule T CD4 era pari a circa 500 cellule/μl.

Per i pazienti monoinfetti da HCV e i pazienti con coinfezione da HIV-HCV, vedere le Tabelle 13, 14, 15 e la Tabella 21, rispettivamente, per i regimi di trattamento, la durata della terapia e i risultati degli studi. La risposta virologica è stata definita come HCV-RNA non quantificabile misurato con il test Cobas Amplicor™ HCV, versione 2.0 (limite di sensibilità di 100 copie/ml equivalenti a 50 Unità Internazionali/ml) e la risposta sostenuta come un campione negativo a circa 6 mesi dalla conclusione della terapia.

Tabella 13: Risposta virologica in pazienti con CHC

	Pegasys monoterapia				Pegasys terapia di associazione		
	Non cirrotici e cirrotici		cirrotici		Non cirrotici e cirrotici		
	Studi NV15496 + NV15497 + NV15801		Studio NV15495		Studio NV15942	Studio NV15801	
	Pegasys 180 mcg	Interferone alfa-2a 6 MUI/3 MUI e 3 MUI	Pegasys 180 mcg	Interferone alfa-2a 3 MUI	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg	Interferone alfa-2b 3 MUI e ribavirina 1000/1200 mg
	(N=701) 48 settimane	(N=478) 48 settimane	(N=87) 48 settimane	(N=88) 48 settimane	(N=436) 48 settimane	(N=453) 48 settimane	(N=444) 48 settimane
Risposta fine trattamento	55 - 69%	22 - 28%	44%	14%	68%	69%	52%
Risposta sostenuta	28 - 39%	11 - 19%	30%*	8%*	63%	54%**	45%**

*IC al 95% per differenze: da 11% a 33%

** IC al 95% per differenze: da 3% a 16%

valore di p = 0,001 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

valore di p = 0,003 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

Le risposte virologiche nei pazienti CHC monoinfetti trattati con Pegasys e ribavirina in terapia di associazione in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento e in relazione al genotipo, alla carica virale pre-trattamento e alla risposta virologica rapida alla settimana 4 sono riassunte rispettivamente nella Tabella 14 e nella Tabella 15. I risultati dello studio NV15942 forniscono il razionale per raccomandare il regime di trattamento in base al genotipo, alla carica virale al basale e alla risposta virologica alla settimana 4 (vedere Tabelle 1, 14 e 15).

In generale, la differenza tra i regimi di trattamento non era influenzata dalla presenza/assenza di cirrosi; pertanto, le raccomandazioni terapeutiche per il genotipo 1, 2 o 3 sono indipendenti da questa caratteristica basale.

Tabella 14: Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo la terapia di associazione con Pegasis in e la ribavirina in pazienti con CHC

	Studio NV15942				Studio NV15801	
	Pegasis 180 mcg e ribavirina 800 mg 24 settimane	Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane	Pegasis 180 mcg e ribavirina 800 mg 48 settimane	Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Interferone alfa-2b 3 MUI e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane
Genotipo 1	29% (29/101)	42% (49/118)*	41% (102/250)*	52% (142/271)*	45% (134/298)	36% (103/285)
Carica virale bassa	41% (21/51)	52% (37/71)	55% (33/60)	65% (55/85)	53% (61/115)	44% (41/94)
Carica virale alta	16% (8/50)	26% (12/47)	36% (69/190)	47% (87/186)	40% (73/182)	33% (62/189)
Genotipo 2/3	84% (81/96)	81% (117/144)	79% (78/99)	80% (123/153)	71% (100/140)	61% (88/145)
Carica virale bassa	85% (29/34)	83% (39/47)	88% (29/33)	77% (37/48)	76% (28/37)	65% (34/52)
Carica virale alta	84% (52/62)	80% (78/97)	74% (49/66)	82% (86/105)	70% (72/103)	58% (54/93)
Genotipo 4	(0/5)	(8/12)	(5/8)	(9/11)	(10/13)	(5/11)

Carica virale bassa = ≤ 800.000 UI/ml; carica virale alta = > 800.000 UI/ml

* Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg, 48 settimane *contro* Pegasis 180 mcg & ribavirina 800 mg, 48 settimane: Odds Ratio (IC al 95%) = 1,52 (da 1,07 a 2,17) valore di p = 0,020 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

* Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg, 48 settimane *contro* Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg, 24 settimane:

Odds Ratio (IC al 95%) = 2,12 (da 1,30 a 3,46) valore di p = 0,002 (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 24 settimane nei pazienti con genotipo 1 e 4 è stata studiata sulla base di una risposta virologica rapida sostenuta osservata in pazienti con risposta virologica rapida alla settimana 4 negli studi NV15942 e ML17131 (vedere Tabella 15).

Tabella 15: Risposta virologica sostenuta in base alla risposta virologica rapida alla settimana 4 per il genotipo 1 e 4 dopo la terapia di associazione con Pegasis e la ribavirina in pazienti con CHC.

	Studio NV15942		Studio ML17131
	Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane	Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Pegasis 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane
Genotipo 1 RVR	90% (28/31)	92% (47/51)	77% (59/77)
Carica virale bassa	93% (25/27)	96% (26/27)	80% (52/65)
Carica virale alta	75% (3/4)	88% (21/24)	58% (7/12)
Genotipo 1 non RVR	24% (21/87)	43% (95/220)	-
Carica virale bassa	27% (12/44)	50% (31/62)	-
Carica virale alta	21% (9/43)	41% (64/158)	-
Genotipo 4 RVR	(5/6)	(5/5)	92% (22/24)
Genotipo 4 non RVR	(3/6)	(4/6)	-

Carica virale bassa ≤ 800.000 UI/ml; carica virale alta > 800.000 UI/ml

RVR = risposta virale rapida (HCV RNA non rilevabile) alla settimana 4 e HCV RNA non rilevabile alla settimana 24

Sebbene limitati, i dati indicano che una riduzione della durata del trattamento a 24 settimane può essere associata ad un più alto rischio di ricaduta (vedere Tabella 16).

Tabella 16: Ricaduta della risposta virologica al termine del trattamento per pazienti con risposta virologica rapida

	Studio NV15942		Studio NV15801
	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 24 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane
Genotipo 1 RVR	6,7% (2/30)	4,3% (2/47)	0% (0/24)
Carica virale bassa	3,8% (1/26)	0% (0/25)	0% (0/17)
Carica virale alta	25% (1/4)	9,1% (2/22)	0% (0/7)
Genotipo 4 RVR	(0/5)	(0/5)	0% (0/4)

La possibilità di ridurre la durata del trattamento a 16 settimane in pazienti con genotipo 2 o 3 è stata analizzata sulla base della risposta virologica sostenuta osservata in pazienti che hanno manifestato una risposta virologica rapida entro la settimana 4 nello studio NV17317 (vedere Tabella 17).

Nello studio NV17317 eseguito su pazienti infettati con genotipo virale 2 o 3, tutti i pazienti hanno ricevuto Pegasys 180 mcg s.c. alla settimana e una dose di ribavirina da 800 mg e sono stati randomizzati al trattamento di 16 o 24 settimane. Nel complesso il trattamento di 16 settimane ha determinato una risposta virale sostenuta inferiore (65 %) rispetto al trattamento di 24 settimane (76 %) ($p < 0,0001$).

La risposta virale sostenuta conseguita con 16 settimane di trattamento e con 24 settimane di trattamento è stata inoltre valutata in un'analisi di sottogruppo retrospettiva eseguita sui pazienti HCV-RNA-negativi entro la settimana 4 e con una LVL al basale (vedere Tabella 17).

Tabella 17: Risposta virologica sostenuta complessiva e basata sulla risposta virologica rapida entro la settimana 4 per pazienti con CHC di genotipo virale 2 o 3 dopo terapia di associazione con Pegasys e ribavirina

Studio NV17317				
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 16 settimane	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 settimane	Differenza di trattamento [IC al 95%]	Valore di p
Genotipo 2 o 3	65% (443/679)	76% (478/630)	-10,6% [-15,5%; -0,06%]	$p < 0,0001$
Genotipo 2 o 3 e RVR	82% (378/461)	90% (370/410)	-8,2% [-12,8%; -3,7%]	$p = 0,0006$
Bassa carica virale	89% (147/166)	94% (141/150)	-5,4% [-12%; 0,9%]	$p = 0,11$
Alta carica virale	78% (231/295)	88% (229/260)	-9,7% [-15,9%; -3,6%]	$p = 0,002$

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale = > 800.000 UI/ml

RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4

Al momento non è chiaro se una dose più elevata di ribavirina (ad esempio 1000/1200 mg/giorno in base al peso corporeo) comporti tassi di SVR più alti rispetto alla dose di 800 mg/giorno, quando il trattamento è ridotto a 16 settimane.

I dati emersi hanno indicato che la riduzione della durata del trattamento a 16 settimane è associata a un più elevato rischio di recidiva (vedere Tabella 18).

Tabella 18: Recidiva di risposta virologica dopo il termine del trattamento in soggetti con genotipo 2 o 3 con una risposta virologica rapida

Studio NV17317				
	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 16 settimane	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 800 mg 24 settimane	Differenza di trattamento IC al 95%	Valore di p
Genotipo 2 o 3 e RVR	15% (67/439)	6% (23/386)	9,3% [5,2%; 13,6%]	p<0,0001
Bassa carica virale	6% (10/155)	1% (2/141)	5% [0,6%; 10,3%]	p=0,04
Alta carica virale	20% (57/284)	9% (21/245)	11,5% [5,6%; 17,4%]	p=0,0002

Bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml; alta carica virale = > 800.000 UI/ml

RVR = risposta virale rapida (HCV-RNA non rilevabile) alla settimana 4

La superiore efficacia di Pegasys rispetto all'interferone alfa-2a è stata dimostrata anche in termini di risposta istologica, inclusi i pazienti con cirrosi e/o coinfezione da HIV-HCV.

Epatite cronica C in pazienti adulti precedentemente non responsivi

Nello studio MV17150, pazienti risultati non responsivi alla precedente terapia con interferone pegilato alfa-2b più ribavirina sono stati randomizzati a quattro diversi trattamenti:

- Pegasys 360 microgrammi/settimana per 12 settimane, seguiti da 180 mcg/settimana per ulteriori 60 settimane
- Pegasys 360 microgrammi/settimana per 12 settimane, seguiti da 180 mcg/settimana per ulteriori 36 settimane
- Pegasys 180 microgrammi/settimana per 72 settimane
- Pegasys 180 microgrammi/settimana per 48 settimane

Tutti i pazienti hanno ricevuto ribavirina (1000 o 1200 mg/giorno in associazione con Pegasys. Tutti i bracci di trattamento sono stati sottoposti a un follow-up senza trattamento di 24 settimane.

Le diverse analisi di regressione e di gruppi accorpati per valutare l'influenza della durata del trattamento e dell'utilizzo della dose di induzione hanno chiaramente identificato la durata del trattamento di 72 settimane come il principale elemento determinante il conseguimento di una risposta virologica sostenuta. Nella Tabella 19 sono illustrate le differenze in termini di risposta virologica sostenuta (SVR) in relazione alla durata del trattamento, ai dati demografici e alle migliori risposte ottenute dal precedente trattamento.

Tabella 19: Risposta virologica (RV) a 12 settimane e risposta virologica sostenuta (SVR) in pazienti con RV a 12 settimane dopo il trattamento con la terapia di associazione con Pegasys e ribavirina in pazienti non responsivi a peginterferone alfa 2b/ribavirina

Studio MV17150			
	Pegasys 360/180 o 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 72 o 48 settimane (N = 942) Pazienti con RV alla settimana 12^a (N = 876)	Pegasys 360/180 o 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 72 settimane (N = 473) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 100)	Pegasys 360/180 o 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane (N = 469) SVR in pazienti con RV alla settimana 12^b (N = 57)
Globale			
Bassa carica virale	18% (157/876)	57% (57/100)	35% (20/57)
Alta carica virale	35% (56/159)	63% (22/35)	38% (8/21)
	14% (97/686)	54% (34/63)	32% (11/34)
Genotipo 1/4	17% (140/846)	55% (52/94)	35% (16/46)
Bassa carica virale	35% (54/154)	63% (22/35)	37% (7/19)
Alta carica virale	13% (84/663)	52% (30/58)	35% (9/26)
Genotipo 2/3	58% (15/26)	(4/5)	(3/10)
Bassa carica virale	(2/5)	—	(1/2)
Alta carica virale	(11/19)	(3/4)	(1/7)
Cirrosi			
Cirrosi	8% (19/239)	(6/13)	(3/6)
Non cirrosi	22% (137/633)	59% (51/87)	34% (17/50)
Migliore risposta durante il precedente trattamento			
≥2log ₁₀ caduta in HCV RNA	28% (34/121)	68% (15/22)	(6/12)
<2log ₁₀ caduta in HCV RNA	12% (39/323)	64% (16/25)	(5/14)
Risposta non disponibile	19% (84/432)	49% (26/53)	29% (9/31)

Alta carica virale = > 800.000 UI/ml, bassa carica virale = ≤ 800.000 UI/ml

a Pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 (livelli non rilevabili di HCV-RNA definiti come <50 UI/ml) sono stati considerati avere una risposta virologica alla settimana 12. Pazienti con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla settimana 12 sono stati esclusi dall'analisi.

b Pazienti che hanno raggiunto una soppressione virale alla settimana 12 ma con risultati mancanti relativi all'HCV-RNA alla fine del follow-up sono stati considerati non responsivi.

Nello studio HALT-C, pazienti affetti da CHC e fibrosi avanzata o cirrosi risultati non responsivi a una precedente terapia con interferone alfa o interferone alfa pegilato, in monoterapia o in terapia di associazione con ribavirina, sono stati trattati con Pegasys 180 mcg/settimana e ribavirina 1000/1200 mg una volta al giorno. I pazienti che hanno raggiunto livelli non rilevabili di HCV-RNA dopo 20 settimane di trattamento hanno continuato la terapia di associazione con Pegasys più ribavirina per un totale di 48 settimane e sono stati poi sottoposti a follow-up per 24 settimane dopo il termine del trattamento. La probabilità di risposta virologica sostenuta variava in funzione del precedente regime terapeutico; vedere Tabella 20.

Tabella 20: Risposta virologica sostenuta nello studio HALT-C in una popolazione di pazienti non responsivi a un trattamento precedente

Trattamento precedente	Pegasys 180 mcg e Ribavirina 1000/1200 mg 48 settimane
Interferone	27% (70/255)
Interferone pegilato	34% (13/38)
Interferone più ribavirina	13% (90/692)
Interferone pegilato ribavirina	11% (7/61)

Pazienti con coinfezione da HIV-HCV

Le risposte virologiche dei pazienti trattati con Pegasys in monoterapia e con Pegasys e ribavirina in terapia di associazione in relazione al genotipo e alla carica virale pre-trattamento per pazienti con coinfezione da HIV-HCV sono riassunte di seguito nella Tabella 21.

Tabella 21: Risposta virologica sostenuta in base al genotipo e alla carica virale pre-trattamento dopo la terapia di associazione con Pegasys e la ribavirina in pazienti con coinfezione da HIV-HCV

Studio NR15961			
	Interferone alfa-2a 3 MUI e ribavirina 800 mg 48 settimane	Pegasys 180 mcg e placebo 48 settimane	Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg 48 settimane
Tutti i pazienti	12% (33/285)*	20% (58/286)*	40% (116/289)*
Genotipo 1	7% (12/171)	14% (24/175)	29% (51/176)
Carica virale bassa	19% (8/42)	38% (17/45)	61% (28/46)
Carica virale alta	3% (4/129)	5% (7/130)	18% (23/130)
Genotipo 2-3	20% (18/89)	36% (32/90)	62% (59/95)
Carica virale bassa	27% (8/30)	38% (9/24)	61% (17/28)
Carica virale alta	17% (10/59)	35% (23/66)	63% (42/67)

Carica virale bassa ≤ 800.000 UI/ml; carica virale alta > 800.000 UI/ml

* Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg contro Interferone alfa-2a 3 MUI e ribavirina 800 mg:

Odds Ratio (IC al 95%) = 5,40 (da 3,42 a 8,54), valore di $p = < 0,0001$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

* Pegasys 180 mcg e ribavirina 800 mg contro Pegasys 180 mcg:

Odds Ratio (IC al 95%) = 2,89 (da 1,93 a 4,32), valore di $p = < 0,0001$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

* Interferone alfa-2a 3 MUI e ribavirina 800 mg contro Pegasys 180 mcg:

Odds Ratio (IC al 95%) = 0,53 (da 0,33 a 0,85), valore di $p = < 0,0084$ (test di Cochran-Mantel-Haenszel stratificato)

Uno studio successivo (NV18209) condotto in pazienti con coinfezione da HIV e HCV di genotipo 1 ha confrontato lo schema di trattamento con Pegasys 180 mcg/settimana in associazione a 800 mg di ribavirina al giorno a quello di associazione con 1000/1200 mg di ribavirina al giorno (in funzione del peso, < 75 kg o ≥ 75 kg), per 48 settimane. Lo studio non è stato dimensionato in base a considerazioni di efficacia.

Il profilo di sicurezza in entrambi i gruppi di trattamento è risultato compatibile con quello noto dello schema di combinazione di Pegasys e ribavirina e non indicativo di alcuna differenza significativa, ad eccezione di un lieve incremento di anemizzazione nel gruppo di pazienti trattato con la dose elevata di ribavirina.

Pazienti affetti da HCV con livelli delle ALT nella norma

Nello studio NR16071, pazienti affetti da HCV con valori delle ALT nella norma sono stati randomizzati a ricevere Pegasys 180 microgrammi a settimana e ribavirina 800 milligrammi al giorno per 24 o 48 settimane seguite da un periodo di follow-up senza trattamento di 24 settimane oppure a ricevere nessun trattamento per 72 settimane. Le risposte virologiche sostenute riportate nei bracci di

trattamento di questo studio sono risultate simili a quelle dei corrispondenti bracci di trattamento dello studio NV15942.

Popolazione pediatrica

Epatite cronica B

Lo studio YV25718 è stato condotto su pazienti in età pediatrica non pretrattati di età compresa tra i 3 e i 17 anni (51% <12 anni) con CHB HBeAg-positiva e livelli di ALT > l'ULN ma < 10 volte l'ULN in due campioni ematici prelevati a distanza di ≥ 14 giorni durante i 6 mesi precedenti alla somministrazione della prima dose del farmaco in studio. I soggetti cirrotici sono stati esclusi dall'arruolamento nello studio. Nel complesso, 151 pazienti senza fibrosi avanzata sono stati randomizzati in rapporto 2:1 rispettivamente alla somministrazione di Pegasys (gruppo A, n=101) o al gruppo di controllo non trattato (gruppo B, n=50). I pazienti con fibrosi avanzata sono stati assegnati al trattamento con Pegasys (gruppo C, n=10). I soggetti dei gruppi A e C (n=111) sono stati trattati con Pegasys una volta a settimana per 48 settimane in base alle categorie di BSA, mentre quelli del gruppo B sono stati sottoposti ad osservazione per un periodo di 48 settimane (periodo di osservazione principale). Dopo la Settimana 48 del periodo di osservazione principale, ai pazienti del gruppo B è stata offerta la possibilità di passare al trattamento con Pegasys. Successivamente al trattamento (gruppi A e C) o al periodo di osservazione principale (gruppo B), tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up per 24 settimane. Dopo la visita di follow-up della Settimana 24, i pazienti dei gruppi A, B e C hanno avuto accesso a un periodo di follow-up a lungo termine (della durata di 5 anni dopo la fine del trattamento). Nella Tabella 22 sono riportati i tassi di risposta dei gruppi A e B alla fine del follow-up a 24 settimane. La risposta di efficacia al trattamento con Pegasys osservata nel gruppo C è risultata in linea con quella registrata nel gruppo A. Nei pazienti in età pediatrica l'efficacia non è stata stabilita per genotipi di HBV diversi da A-D.

Tabella 22: Risposte sierologiche, virologiche e biochimiche in pazienti in età pediatrica con CHB

	Gruppo A (Trattamento con Pegasys) (N=101)	Gruppo B** Non trattato (N=50)	Odds Ratio (IC al 95%)	Valore di p
Sieroconversione di HBeAg	25,7% ¹	6,0%	5,4 (1,5 – 19,2)	0,0043 ¹
HBV DNA <20.000 UI/ml*	33,7% ²	4,0%	12,2 (2,9 – 108,3)	<0,0001 ²
HBV DNA <2.000 UI/ml	28,7% ³	2,0%	19,7 (3,0 – 822,2)	<0,0001 ²
Normalizzazione dei livelli di ALT	51,5% ⁴	12,0%	7,8 (2,9 – 24,1)	<0,0001 ²
Sieroconversione di HBsAg	7,9%	0,0%	-	0,0528 ²
Perdita di HBsAg	8,9% ⁵	0,0%	-	0,0300 ²

* Simile all'endpoint di HBV DNA <10⁵ copie/ml. Test COBAS AMPLICOR HBV MONITOR: HBV-DNA (UI/ml) = HBV-DNA (copie/ml) / 5,26

** I pazienti che sono passati al trattamento con Pegasys dopo il periodo di osservazione principale e prima del follow-up a 24 settimane sono stati considerati non responsivi.

Test di Cochran-Mantel-Haenszel, stratificato in funzione del genotipo (A versus non A) e dei livelli di ALT al basale (<5 volte l'ULN e \geq 5 volte l'ULN).

Test esatto di Fisher.

Il tasso di risposta relativo alla sieroconversione di HBeAg è risultato inferiore nei pazienti con HBV di genotipo D, anche in soggetti con aumento minimo o assente dei livelli di ALT al basale (vedere Tabella 23).

Tabella 23: Tassi (%) di sieroconversione di HBeAg per genotipo di HBV e livelli di ALT al basale

	Gruppo A (trattamento con Pegasys) (N=101)	Gruppo B** Non trattato (N=50)	Odds Ratio (IC al 95%)
HBV di genotipo A	3/9 (33,3%)	1/3 (33,3%)	1,0 (0,04 – 78,4)
B	7/21 (33,3%)	0/6 (0,0%)	-
C	13/34 (38,2%)	1/23 (4,3%)	13,62 (1,7 – 604,5)
D*	3/31 (9,7%)	1/18 (5,6%)	1,8 (0,1 – 101,2)
Altro	0/6 (0,0%)	0/0	-
ALT <1 volta l'ULN	0/7 (0,0%)	0/5 (0,0%)	-
≥1 volta l'ULN - <1,5 volte l'ULN	2/22 (9,1%)	0/8 (0,0%)	-
≥1,5 volte l'ULN - <2 volte l'ULN	7/19 (36,8%)	0/11 (0,0%)	-
≥2 volte l'ULN - <5 volte l'ULN	15/43 (34,9%)	1/17 (5,9%)	8,6 (1,1 – 383,0)
≥5 volte l'ULN - <10 volte l'ULN	2/8 (25,0%)	2/9 (22,2%)	1,2 (0,06 – 20,7)
≥10 volte l'ULN	0/2 (0,0%)	0/0	-

* Rispetto agli altri genotipi (16/70), il sottogruppo con genotipo D presentava una proporzione maggiore di pazienti con livelli di ALT al basale < 1,5 volte l'ULN (13/31).

** I pazienti che sono passati al trattamento con Pegasys dopo il periodo di osservazione principale e prima del follow-up a 24 settimane sono stati considerati non responsivi.

Analisi esplorative basate su dati limitati indicano che i pazienti in età pediatrica con maggior riduzione dei livelli di HBV DNA alla settimana 12 della terapia avevano più probabilità di conseguire la sieroconversione di HBeAg a 24 settimane di follow-up (Tabella 24).

Tabella 24: Tassi di sieroconversione di HBeAg (%) in funzione della riduzione dei livelli di HBV DNA dal basale alla settimana 12 di trattamento con Pegasys nei pazienti in età pediatrica

	Tassi di sieroconversione di HBeAg	In funzione della riduzione dei livelli di HBV DNA (UI/ml) dal basale alla settimana 12		
		Riduzione < 1 log ₁₀	Riduzione compresa tra 1 e < 2 log ₁₀	Riduzione ≥ 2 log ₁₀
Tutti i genotipi (N = 101)				
Pazienti responsivi	26/101 (25,7%)	6/44 (13,6%)	5/24 (20,8%)	15/30 (50,0%)
Genotipo A (N = 9)				
Pazienti responsivi	3/9 (33,3%)	0/6 (0,0%)	2/2 (100,0%)	1/1 (100,0%)
Genotipo B (N = 21)				
Pazienti responsivi	7/21 (33,3%)	1/6 (16,7%)	1/5 (20,0%)	5/10 (50,0%)
Genotipo C (N = 34)				
Pazienti responsivi	13/34 (38,2%)	3/10 (30,0%)	2/12 (16,7%)	8/12 (66,7%)
Genotipo D (N = 31)				
Pazienti responsivi	3/31 (9,7%)	2/20 (10,0%)	0/5 (0,0%)	1/5 (20,0%)

Epatite cronica C

Nello studio indipendente CHIPS (*Chronic Hepatitis C International Paediatric Study*), 65 bambini e adolescenti (6-18 anni) con infezione cronica da HCV sono stati trattati con Pegasys 100 mcg/m² s.c. una volta alla settimana e ribavirina 15 mg/kg/giorno per 24 settimane (genotipo 2 e 3) o 48 settimane (tutti gli altri genotipi). Dati preliminari e limitati di sicurezza non hanno dimostrato evidenti differenze rispetto al profilo di sicurezza noto della terapia di associazione nei soggetti adulti con infezione cronica da HCV, ma, soprattutto, non è stato riportato il potenziale impatto sul processo di crescita. I dati di efficacia sono risultati simili a quelli riportati negli adulti.

Nello studio NV17424 (PEDS-C), pazienti pediatrici, di età compresa tra i 5 e i 17 anni (55% < 12 anni) mai trattati in precedenza, con CHC compensata e HCV RNA rilevabile, sono stati trattati con Pegasys 180 mcg x BSA/1,73 m² una volta alla settimana per 48 settimane con o senza ribavirina alla dose giornaliera di 15 mg/kg. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 55 pazienti ha ricevuto la terapia di associazione di Pegasys e ribavirina sin dall'inizio; di questi 51% erano di sesso femminile, 82% di razza caucasica e 82% avevano un'infezione con HCV di genotipo 1. I risultati di efficacia dello studio per questi pazienti o sono sintetizzati nella Tabella 25.

Tabella 25: Risposta Virologica Sostenuta nello studio NV17424

	Pegasys 180 mcg /1,73 m² x BSA + Ribavirina 15 mg/kg (N=55)*
HCV tutti i genotipi**	29 (53%)
HCV genotipo 1	21/45 (47%)
HCV genotipo 2 e 3	8/10 (80%)

*I risultati indicano HCV-RNA non rilevabile, definito come HCV RNA inferiore a 50 UI/ml, 24 settimane dopo la fine del trattamento, misurato con il test AMPLICOR HCV v2.

**La durata schedulata di trattamento era di 48 settimane indipendentemente dal genotipo

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

A seguito di una singola iniezione sottocutanea di Pegasys 180 microgrammi in soggetti sani, le concentrazioni sieriche di peginterferone alfa-2a sono misurabili entro 3-6 ore. Circa l'80% della concentrazione sierica di picco viene raggiunta entro 24 ore. L'assorbimento di Pegasys risulta sostenuto, con un picco di concentrazione sierica raggiunto da 72 a 96 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta di Pegasys è pari all'84% ed è simile a quella osservata con l'interferone alfa-2a.

Distribuzione

Il peginterferone alfa-2a si ritrova principalmente nel circolo sanguigno e nel liquido extracellulare come dimostrato dal volume di distribuzione allo stato stazionario (V_d) pari a 6-14 litri negli uomini dopo somministrazione endovenosa. Dagli studi sul bilancio di massa sulla distribuzione tissutale, e sulla autoradioluminosità corporea totale condotti nei ratti, il peginterferone alfa-2a si distribuisce nel fegato, nel rene e nel midollo osseo, oltre che concentrarsi in maniera elevata nel sangue.

Biotrasformazione

Il metabolismo di Pegasys non è stato completamente chiarito; tuttavia studi nel ratto indicano che il rene è il maggior organo deputato per l'escrezione di materiale radiomarcato.

Eliminazione

Nell'uomo, la clearance sistemica del peginterferone alfa-2a è circa 100 volte più bassa di quella dell'interferone alfa-2a. Dopo somministrazione endovenosa, l'emivita terminale del peginterferone alfa-2a in soggetti sani è approssimativamente da 60 a 80 ore in confronto alle 3-4 ore dell'interferone standard. L'emivita terminale dopo somministrazione sottocutanea in pazienti è più lunga con un valore medio di 160 ore (da 84 a 353 ore). L'emivita terminale può non soltanto riflettere la fase di eliminazione del prodotto, ma può anche riflettere l'assorbimento sostenuto di Pegasys.

Linearità/ non-linearità

Incrementi proporzionali alla dose nell'esposizione a Pegasys sono stati osservati nei soggetti sani e in pazienti con epatite cronica B o C dopo somministrazione una volta alla settimana.

Nei pazienti con CHB o CHC, le concentrazioni sieriche del peginterferone alfa-2a aumentano da 2 a 3 volte dopo 6-8 settimane in uno schema di dosaggio una volta alla settimana in confronto ai valori ottenuti dopo singola dose. Non c'è stato un ulteriore accumulo dopo 8 settimane di somministrazione della dose una volta alla settimana. Il rapporto picco/valle dopo 48 settimane di trattamento è circa tra 1,5 e 2. Concentrazioni sieriche di peginterferone alfa-2a si sono mantenute per un'intera settimana (168 ore).

Compromissione renale

Una sperimentazione clinica ha valutato 50 pazienti affetti da epatite cronica C con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) o severa (clearance della creatinina inferiore a 30 ml/min), o con malattia renale in stadio terminale (ESRD) che necessitavano di trattamento cronico di emodialisi (HD). I pazienti con compromissione renale moderata trattati con 180 mcg di Pegasys una volta a settimana hanno mostrato esposizioni plasmatiche a peginterferone alfa-2a simili a quelle osservate nei soggetti con funzionalità renale nella norma. I pazienti con compromissione renale severa trattati con 180 mcg di Pegasys una volta a settimana hanno mostrato un'esposizione a peginterferone alfa-2a superiore del 60% rispetto ai soggetti con funzionalità renale nella norma. Pertanto, in pazienti con compromissione renale severa si raccomanda la somministrazione di una dose ridotta di Pegasys pari a 135 mcg una volta a settimana. In 13 pazienti affetti da ESRD che necessitavano di HD cronica, il trattamento con 135 mcg di Pegasys una volta a settimana ha determinato un'esposizione a peginterferone alfa-2a inferiore del 34% rispetto a quella osservata nei soggetti con funzionalità renale nella norma. Diversi studi indipendenti hanno tuttavia dimostrato che, nei pazienti con ESRD, la dose da 135 mcg è sicura, efficace e ben tollerata (vedere paragrafo 4.2).

Sesso

La farmacocinetica di Pegasys dopo singola iniezione sottocutanea è risultata confrontabile tra soggetti sani maschi e femmine.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di Pegasys è stata ben caratterizzata nei pazienti di età pediatrica affetti da CHB (studio YV25718) e CHC (studio NR16141) attraverso uno studio di farmacocinetica di popolazione. In entrambe le sperimentazioni cliniche la clearance e il volume di distribuzione di Pegasys sono risultati correlati linearmente alle dimensioni corporee, ovvero BSA (studio NR16141) o peso corporeo (studio YV25718).

Trentuno pazienti pediatrici con CHB dello studio YV25718, di età compresa tra 3 e 17 anni, hanno partecipato al sottostudio di farmacocinetica e sono stati trattati con Pegasys secondo un regime posologico in funzione della categoria di BSA. In base al modello farmacocinetico di popolazione,

l'esposizione media (AUC) durante l'intervallo posologico per ciascuna categoria di BSA è risultata sovrapponibile a quella osservata negli adulti trattati con la dose da 180 mcg.

Quattordici bambini con CHC dello studio NR16141, di età compresa tra i 2 e gli 8 anni, hanno ricevuto Pegasys in monoterapia alla dose di 180 mcg x BSA del bambino/1,73m². Il modello di farmacocinetica sviluppato in questo studio mostra un'influenza lineare della BSA sulla clearance apparente del farmaco nel range di età studiata.

L'esposizione media (AUC) durante l'intervallo tra le dosi è stimato essere dal 25% al 70% più alto di quella osservata in adulti che ricevono la dose fissa di 180 mcg.

Anziani

In soggetti di età superiore a 62 anni, l'assorbimento di Pegasys dopo una singola iniezione sottocutanea di 180 microgrammi è risultato ritardato ma ancora sostenuto rispetto ai soggetti giovani sani (t_{max} di 115 ore contro 82 ore, pazienti di età superiore a 62 anni contro pazienti più giovani rispettivamente). L'AUC è risultata leggermente aumentata (1.663 contro 1.295 ng·h/ml) ma la concentrazione di picco è risultata simile nei soggetti di età superiore a 62 anni (9,1 contro 10,3 ng/ml). Sulla base dell'esposizione al farmaco, dei parametri farmacodinamici e della tollerabilità, non è necessario nel paziente geriatrico ridurre la dose di Pegasys (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

La farmacocinetica di Pegasys è risultata simile nei soggetti sani e nei pazienti con epatite B o C. Nei pazienti cirrotici (Child Pugh di grado A) e non cirrotici sono stati evidenziati profili di esposizione e farmacocinetici comparabili.

Sito di somministrazione

La somministrazione sottocutanea di Pegasys deve essere limitata all'addome e alla coscia, poiché il grado di assorbimento, sulla base dell'AUC, è risultato più alto del 20%-30% circa a seguito di iniezione nell'addome e nella coscia. L'esposizione a Pegasys è risultata diminuita in studi con la somministrazione di Pegasys nel braccio rispetto alla somministrazione nell'addome e nella coscia.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi non-clinici di tossicità condotti con Pegasys sono limitati a causa della specificità delle specie di interferoni. Gli studi di tossicità acuta e cronica sono stati condotti in scimmie cynomolgus e i risultati osservati negli animali trattati con peginterferone sono stati simili a quelli prodotti dall'interferone alfa-2a.

Non sono stati condotti con Pegasys studi di tossicità riproduttiva. Come con altri interferoni alfa, è stato osservato un prolungamento del ciclo mestruale a seguito di somministrazione di peginterferone alfa-2a in scimmie femmine. Il trattamento con interferone alfa-2a ha determinato un incremento statisticamente significativo dell'attività abortiva nelle scimmie rhesus. Sebbene non si siano verificati effetti teratogeni nella prole a termine, eventi avversi di questo tipo non possono essere esclusi nell'uomo.

Pegasys più ribavirina

Quando somministrato in associazione con ribavirina, Pegasys non ha causato nelle scimmie effetti che non si siano osservati in precedenza con entrambe le sostanze attive somministrate singolarmente. Il maggiore effetto correlato al trattamento è stato un'anemia reversibile da lieve a moderata, la cui severità è risultata maggiore di quella provocata da entrambe le sostanze attive somministrate singolarmente.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Polisorbato 80
Alcool benzilico Sodio acetato
Acido acetico
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
3 anni

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
4 anni

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,5 ml di soluzione iniettabile in siringa preriempita (vetro siliconato di tipo I) con uno stopper dello stantuffo e un cappuccio (gomma butilica laminata con fluororesina sul lato a contatto con il prodotto) e con un ago.

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
La siringa è contrassegnata con graduazioni corrispondenti a dosi di 90 mcg, 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg e 10 mcg. Disponibile in confezioni da 1 siringa preriempita.

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
La siringa è contrassegnata con graduazioni corrispondenti a dosi di 135 mcg, 90 mcg and 45 mcg. Disponibile in confezioni da 1,4 o in una confezione multipla da 12 (2 pacchi con 6) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
La siringa è contrassegnata con graduazioni corrispondenti a dosi di 180 mcg, 135 mcg and 90 mcg. Disponibile in confezioni da 1,4 o in una confezione multipla da 12 (2 pacchi con 6) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

La soluzione iniettabile è da utilizzare una sola volta. Prima della somministrazione deve essere ispezionata visivamente per verificare l'assenza di particelle in sospensione e di scolorimento.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/02/221/017

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/02/221/005
EU/1/02/221/006
EU/1/02/221/009

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/02/221/007
EU/1/02/221/008
EU/1/02/221/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20 giugno 2002
Data del rinnovo più recente: 21 giugno 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
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(I) DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Germania

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

LOBA Feinchemie GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica speciale e 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 successivi modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i 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 richiesti e dettagliati 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 per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 1 FLACONCINO 180 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 1 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
1 flaconcino
180 microgrammi/1 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 4 FLACONCINI 180 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 1 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
4 flaconcini
180 microgrammi/1 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO 180 µg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pegasys 180 µg preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2a
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

180 µg/1 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 1 SIRINGA PRERIEMPITA 90 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa contiene 90 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
1 siringa preriempita + 1 ago per iniezione
90 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/017

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 90 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA 90 µg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pegasys 90 µg preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2a
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

90 µg/0,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 1 SIRINGA PRERIEMPITA 135 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa contiene 135 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
1 siringa preriempita + 1 ago per iniezione
135 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 4 SIRINGHE PRERIEMPITE 135 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa contiene 135 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
4 siringhe preriempite + 4 aghi per iniezione
135 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 6 SIRINGHE PRERIEMPITE 135 µg (SENZA BLU BOX) – Confezione multipla

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa contiene 135 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
6 siringhe preriempite + 6 aghi per iniezione
135 microgrammi/0,5 ml
Componente della confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 12 SIRINGHE PRERIEMPITE 135 µg (CON BLU BOX) – Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa contiene 135 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
Confezione multipla: 12 (2 confezioni da 6) siringhe preriempite + 12 aghi per iniezione
135 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/009

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 135 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA 135 µg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pegasys 135 µg preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2a
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

135 µg/0,5 ml

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 1 SIRINGA PRERIEMPITA 180 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0.5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
1 siringa preriempita + 1 ago per iniezione
180 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 4 SIRINGHE PRERIEMPITE 180 µg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni siringa contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
4 siringhe preriempite + 4 aghi per iniezione
180 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

Usò sottocutaneo

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero

Non congelare

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/008

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 6 SIRINGHE PRERIEMPITE 180 µg (SENZA BLU BOX) – Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
6 siringhe preriempite + 6 aghi per iniezione
180 microgrammi/0,5 ml
Componente della confezione multipla, non vendibile separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONAMENTO SECONDARIO – 12 SIRINGHE PRERIEMPITE 180 µg (CON BLU BOX) – Confezione multipla****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni siringa contiene 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a in 0,5 ml di soluzione.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni), sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per iniezione
Confezione multipla: 12 (2 confezioni da 6) siringhe preriempite + 12 aghi per iniezione
180 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso
Uso sottocutaneo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/221/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

pegasys 180 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

SIRINGA PRERIEMPITA 180 µg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Pegasys 180 µg preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2a
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

180 µg/0,5 ml

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile peginterferone alfa-2a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Pegasys e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pegasys
3. Come usare Pegasys
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pegasys
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Che cos'è Pegasys e a cosa serve

Pegasys contiene il principio attivo peginterferone alfa-2a, un interferone a lunga durata d'azione. L'interferone è una proteina che modifica la risposta del sistema immunitario (sistema di difesa dell'organismo) aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Pegasys è utilizzato per il trattamento dell'epatite cronica B o C negli adulti. È anche utilizzato per il trattamento dell'epatite cronica B nei bambini e negli adolescenti di età uguale o superiore ai 3 anni e dell'epatite cronica C nei bambini o negli adolescenti di età pari o superiore ai 5 anni, che non sono stati trattati in precedenza. Entrambi i tipi di epatite cronica, B e C, sono infezioni virali del fegato.

Epatite cronica B: Pegasys è solitamente utilizzato da solo.

Epatite cronica C: Pegasys è usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite cronica C (CHC).

Consulti anche i fogli illustrativi di qualsiasi altro medicinale che è utilizzato in associazione con Pegasys.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pegasys

Non usi Pegasys

- se è allergico al peginterferone alfa-2a, a qualsiasi interferone o a uno degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha mai avuto un attacco di cuore o è stato ricoverato in ospedale per gravi dolori al petto negli ultimi 6 mesi;
- se ha la cosiddetta epatite autoimmune;
- se ha una malattia epatica in stadio avanzato e il fegato non funziona adeguatamente (ad es. la sua pelle è diventata gialla);
- se il paziente è un bambino di età inferiore a 3 anni;
- se il paziente è un bambino che ha avuto in passato gravi disturbi psichiatrici, quali grave depressione o pensieri suicidi;
- se è stato infettato sia dal virus dell'epatite C che dal virus dell'immunodeficienza umana e il fegato non funziona adeguatamente (ad es. la sua pelle è diventata gialla);

- se è in trattamento con telbivudina, un medicinale per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B (vedere il paragrafo "Altri medicinali e Pegasys").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Pegasys:

- se ha avuto un grave disturbo mentale o nervoso;
- se ha avuto depressione o sintomi associati con la depressione (es. sentimenti di tristezza, sconforto, ecc.);
- se è un adulto che ha o ha avuto una storia di abuso di sostanze (es. alcool o droghe);
- se è affetto da psoriasi, questa condizione può peggiorare durante il trattamento con Pegasys;
- se ha un problema al fegato oltre all'epatite B o C;
- se è affetto da diabete o presenta valori elevati di pressione sanguigna, il medico può richiedere un esame dell'occhio;
- se è a conoscenza di soffrire della sindrome VKH
- se ha una malattia tiroidea non ben controllata con i farmaci;
- se ha avuto anemia;
- se ha subito un trapianto d'organo (fegato o rene) o è previsto che ne debba subire uno nel prossimo futuro;
- se ha anche un'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) ed è in trattamento con farmaci contro l'HIV;
- se ha sospeso una precedente terapia per l'epatite C a causa di anemia o di bassa conta cellulare

Nel momento in cui inizia il trattamento con Pegasys, informi il medico, l'infermiere o il farmacista:

- se sviluppa sintomi associati con la depressione (es. sentimenti di tristezza, sconforto, etc.) (vedere paragrafo 4).
- se nota un cambiamento nella vista.
- se sviluppa sintomi associati a raffreddore o altre infezioni respiratorie (come tosse, febbre o difficoltà a respirare).
- se pensa di avere un'infezione (ad es. la polmonite) dal momento che durante l'assunzione di Pegasys, lei può temporaneamente avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- se sviluppa segni di sanguinamento o lividi insoliti, verifichi immediatamente con il medico.
- se sviluppa segni di grave reazione allergica (come difficoltà a respirare, fischi o orticaria) mentre assume il farmaco, si rivolga urgentemente ad un medico.
- se sviluppa sintomi della sindrome Vogt-Koyanagi-Harada; una serie di disturbi come rigidità al collo, mal di testa, perdita di colore della pelle e dei capelli, disturbi alla vista (come visione appannata) e/o alterazioni dell'udito (come un ronzio nelle orecchie).

Durante il trattamento il medico la sottoporrà a regolari prelievi di sangue per valutare cambiamenti nei globuli bianchi (cellule che combattono le infezioni), nei globuli rossi (cellule che trasportano ossigeno), nelle piastrine (cellule che fanno coagulare il sangue), nella funzionalità del fegato, nel glucosio (livelli di zucchero nel sangue) o cambiamenti in altri valori di laboratorio.

Disturbi dentali e gengivali, che possono portare alla perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti trattati con Pegasys in associazione a ribavirina. Inoltre, la bocca secca può indurre un effetto dannoso sui denti e sulle membrane della bocca durante schemi terapeutici prolungati con l'associazione di Pegasys e ribavirina. Deve lavare i denti energicamente due volte al giorno e sottoporsi a regolari visite di controllo dentali. Inoltre, alcuni pazienti potrebbero avere esperienze di vomito. In tal caso, si assicuri di sciacquare bene la bocca dopo il vomito.

Bambini e adolescenti

Pegasys può essere usato solo nei bambini e negli adolescenti con epatite cronica C di età pari o superiore ai 5 anni o nei bambini e negli adolescenti con epatite cronica B di età uguale o superiore ai 3 anni. Pegasys non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 3 anni perché contiene l'alcool benzilico e può causare reazioni tossiche o allergiche in questi bambini.

- **Se il bambino ha un disturbo psichiatrico, o lo ha avuto in passato, ne parli con il medico che controllerà il bambino per la presenza di segni o sintomi di depressione (vedere paragrafo 4).**
- **Durante il trattamento con Pegasys, il bambino potrebbe avere una crescita e uno sviluppo rallentati (vedere paragrafo 4).**

Altri medicinali e Pegasys

Non usi Pegasys se sta assumendo la telbivudina (vedere il paragrafo "Non usare Pegasys") perché l'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di sviluppare la neuropatia periferica (sensazione di intorpidimento, formicolio e/o bruciore alle braccia e/o alle gambe). Pertanto, l'associazione di Pegasys con telbivudina è controindicata. Informi il medico o il farmacista se lei è in trattamento con telbivudina.

Informi il medico se sta assumendo medicinali per l'asma, perché può essere necessario modificare la dose del medicinale per l'asma.

Se è infettato anche dall'HIV: informi il medico se sta ricevendo una terapia contro l'HIV. L'acidosi lattica e il peggioramento della funzionalità del fegato sono effetti indesiderati associati alla terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART), un trattamento contro l'HIV. Se sta ricevendo la terapia HAART, l'aggiunta di Pegasys più ribavirina può aumentare il rischio di acidosi lattica o insufficienza epatica. Il medico la controllerà per verificare la presenza di segni e sintomi caratteristici di queste condizioni. I pazienti trattati con zidovudina in associazione con ribavirina e interferoni alfa presentano un aumentato rischio di sviluppo di anemia. I pazienti trattati con azatioprina in associazione a ribavirina e peginterferone presentano un aumentato rischio di sviluppo di patologie ematiche gravi. Si assicuri di leggere anche il foglio illustrativo della ribavirina.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto recentemente o potrebbe assumere altri medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Quando Pegasys è utilizzato in associazione con ribavirina, sia i pazienti di sesso maschile che quelli di sesso femminile devono adottare speciali precauzioni durante l'attività sessuale nel caso in cui ci sia la possibilità che si verifichi una gravidanza, poiché la ribavirina può essere molto dannosa per il feto:

- se lei è una **donna** potenzialmente fertile che sta assumendo Pegasys in associazione con ribavirina, deve ottenere un risultato negativo in un test di gravidanza prima del trattamento, ogni mese durante la terapia e per 4 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Lei deve usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Questo può essere discusso con il medico;
- se lei è un **uomo** che sta assumendo Pegasys in associazione con ribavirina, eviti rapporti sessuali con donne in gravidanza a meno che lei usi un preservativo. Ciò ridurrà la probabilità che la ribavirina venga rilasciata nel corpo della donna. Se la sua partner di sesso femminile non è in stato di gravidanza al momento ma è potenzialmente fertile, deve eseguire un test di gravidanza ogni mese durante la terapia e per 7 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Lei e la sua partner dovete usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Questo può essere discusso con il medico.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Non è noto se questo prodotto è presente nel latte materno. Pertanto, non allatti se sta assumendo Pegasys. In relazione alla terapia di associazione con ribavirina, tenga conto delle informazioni contenute nei rispettivi fogli illustrativi dei medicinali contenenti ribavirina.

Consulti anche i fogli illustrativi di qualsiasi altro medicinale che è utilizzato in associazione con Pegasys.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se si sente assonnato, stanco o confuso mentre sta assumendo Pegasys, non guidi, né usi macchinari.

Alcol benzilico

Pegasys contiene 10 mg di alcol benzilico equivalente a 10 mg/mL in ogni flaconcino.

L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e allergiche.

L'alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli.

Pegasys non deve essere dato ai bambini prematuri, ai neonati o ai bambini di età inferiore a 3 anni.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando, o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Sodio

Pegasys contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Pegasys

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio di Pegasys

Il medico ha determinato la dose esatta di Pegasys e le dirà con quale frequenza assumerla. Se necessario, la dose potrà essere cambiata durante il trattamento. Non superare la dose consigliata.

Pegasys è usato da solo soltanto nel caso in cui, per qualsiasi ragione, lei non può assumere la ribavirina.

Pegasys utilizzato da solo o in associazione con ribavirina è generalmente somministrato alla dose di 180 microgrammi una volta alla settimana.

La durata della terapia di associazione varia da 4 a 18 mesi a seconda delle caratteristiche del virus dal quale lei è infettato, della risposta al trattamento e se lei è stato trattato in precedenza.

Ne discuta con il medico e segua la durata del trattamento raccomandata.

L'iniezione di Pegasys normalmente deve essere eseguita al momento di coricarsi.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Il medico ha determinato la dose esatta di Pegasys per il bambino e le dirà con quale frequenza assumerla. La dose usuale di Pegasys, si basa su altezza e peso del bambino. Se necessario, la dose potrà essere cambiata durante il trattamento. Si raccomanda l'utilizzo di Pegasys siringhe pre-riempite per bambini e adolescenti, perché permettono la modifica della dose. Non superare le dosi raccomandate.

La durata della terapia di associazione nei bambini con epatite cronica C varia da 6 a 12 mesi e dipende dal tipo di virus che ha causato l'infezione del bambino e dalla risposta alla terapia.

Nell'epatite cronica B, la durata del trattamento con Pegasys è di 48 settimane. Verifichi con il medico e segua la durata raccomandata per il trattamento. L'iniezione di Pegasys è di solito eseguita prima di andare a letto.

Pegasys è destinato ad un utilizzo sottocutaneo (sotto la pelle). Per questo Pegasys viene iniettato con un ago corto nel tessuto adiposo sottocutaneo dell'addome o della coscia. Nel caso in cui si somministri l'iniezione da solo, sarà istruito su come autopraticarla. Istruzioni dettagliate sono riportate alla fine di questo foglio (vedere il paragrafo "Come somministrare Pegasys").

Utilizzi Pegasys esattamente come illustrato dal medico, per la durata da questi prescritta. Se ha l'impressione che l'effetto di Pegasys sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Terapia di associazione con ribavirina nell'epatite cronica C

In caso di terapia di associazione con Pegasys e ribavirina, segua il regime posologico raccomandato dal medico.

Terapia di associazione con altri medicinali nell'epatite cronica C

In caso di terapia di associazione con Pegasys, segua il regime posologico raccomandato dal medico e consulti anche i fogli illustrativi di ogni altro medicinale utilizzato in associazione con Pegasys.

Se usa più Pegasys di quanto deve

Contatti il medico o il farmacista nel più breve tempo possibile.

Se dimentica di prendere Pegasys

Se si accorge di aver dimenticato l'iniezione 1 o 2 giorni dopo quanto stabilito, deve iniettare la dose raccomandata il più presto possibile. Prenda la dose successiva secondo lo schema raccomandato.

Se si accorge di aver dimenticato l'iniezione da 3 a 5 giorni dopo quanto stabilito, deve prendere la dose raccomandata il più presto possibile. Prenda le dosi successive a intervalli di 5 giorni fino a quando ritorna al giorno della settimana regolarmente programmato.

Come esempio: lei dovrebbe iniettarsi regolarmente Pegasys al lunedì. Si ricorda venerdì di aver dimenticato di praticarsi l'iniezione lunedì (4 giorni dopo). Lei deve iniettarsi immediatamente (venerdì) la dose regolarmente programmata e somministrarsi la successiva iniezione mercoledì (5 giorni dopo la dose di venerdì). La successiva iniezione sarà lunedì, 5 giorni dopo quella di mercoledì. Ora lei è tornato al giorno regolarmente programmato e deve continuare le iniezioni ogni lunedì.

Se si accorge di aver dimenticato l'iniezione 6 giorni dopo quanto stabilito, deve aspettare e iniettare la dose il giorno successivo, ossia quello regolarmente programmato.

Contatti il medico o il farmacista se ha bisogno di aiuto nel gestire la dose dimenticata di Pegasys.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Pegasys, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Pegasys può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni pazienti diventano depressi durante il trattamento con Pegasys assunto da solo o in associazione con ribavirina e in alcuni casi è possibile il manifestarsi di pensieri suicidi o comportamento aggressivo (talvolta diretto verso altre persone, come il pensiero di minacciare la vita degli altri). Alcuni pazienti si sono suicidati. Richieda assistenza urgente qualora noti l'insorgere di depressione o pensieri suicidi o di cambiamenti nel suo comportamento. Chieda a un familiare o a un amico di aiutarla ad individuare tempestivamente eventuali segni di depressione o di cambiamento nel suo comportamento.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

Alcuni bambini e adolescenti trattati con Pegasys per l'epatite cronica B per 48 settimane non sono cresciuti o non hanno acquisito peso nella misura attesa per la relativa età. Non è ancora noto se dopo il completamento della terapia raggiungeranno l'altezza e il peso previsti

Con il trattamento fino ad un anno di Pegasys in associazione con ribavirina alcuni bambini e adolescenti con epatite cronica C non crescono o non acquisiscono peso nella misura attesa. Sebbene molti bambini raggiungano l'altezza attesa nei due anni successivi al completamento del trattamento e la maggior parte dei restanti bambini entro i sei anni successivi al completamento del trattamento, è comunque possibile che il trattamento con Pegasys abbia effetti sull'altezza finale da adulto.

Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati: dolore toracico grave; tosse persistente; battiti cardiaci irregolari; difficoltà a respirare; confusione; depressione; mal di stomaco grave; sangue nelle feci (o feci nere e catramose); sanguinamento nasale grave; febbre o brividi; problemi di vista. Questi effetti indesiderati possono essere gravi e lei potrebbe aver bisogno di un intervento medico urgente.

Effetti indesiderati molto comuni con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire più di 1 persona su 10) sono:

Disturbi del metabolismo: mancanza di appetito

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: depressione (sentirsi giù, sentirsi a disagio con se stessi o sentirsi disperati), ansia, incapacità di dormire, mal di testa, difficoltà di concentrazione e capogiri

Patologie respiratorie: tosse, senso di affanno

Patologie gastrointestinali: diarrea, nausea, dolori addominali

Patologie della cute: perdita di capelli e reazioni cutanee (inclusi prurito, dermatite e secchezza della pelle)

Patologie del sistema muscoloscheletrico: dolori alle articolazioni e ai muscoli

Patologie sistemiche: febbre, debolezza, stanchezza, tremori e brividi, dolore, irritazione nel sito di iniezione, irritabilità (facile alterazione dell'umore).

Effetti indesiderati comuni con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 10) sono:

Infezioni: infezioni micotiche, virali e batteriche. Infezione delle alte vie respiratorie, bronchite, micosi (infezioni da funghi) della bocca e herpes (un'infezione virale comune ricorrente che colpisce le labbra e la bocca)

Patologie del sangue: diminuzione del numero delle piastrine (che influisce sulla coagulazione del sangue), anemia (diminuzione del numero dei globuli rossi) e ingrossamento delle ghiandole linfatiche

Patologie endocrine: aumentata o ridotta funzionalità della tiroide

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: alterazioni dell'umore, aggressività, irritabilità, diminuzione del desiderio sessuale, scarsa memoria, svenimenti, debolezza muscolare, emicrania, torpore, formicolio, sensazione di bruciore, tremore, alterazioni del gusto, incubi notturni, sonnolenza

Patologie dell'occhio: visione offuscata, dolore agli occhi, infiammazione agli occhi e secchezza degli occhi

Patologie dell'orecchio: dolore all'orecchio

Patologie cardiache e vascolari: frequenza del cuore accelerata, pulsazione dei battiti cardiaci, gonfiore delle estremità, vampate

Patologie respiratorie: senso di affanno in attività, perdita di sangue dal naso, infiammazione del naso e della gola, infezioni del naso e dei seni paranasali (spazi pieni d'aria nelle ossa della testa e del viso), naso che cola, mal di gola

Patologie gastrointestinali: vomito, indigestione, difficoltà nella deglutizione, ulcerazione della bocca, gengive sanguinanti, infiammazione della lingua e della bocca, flatulenza (quantità eccessiva di aria o gas), secchezza della bocca e perdita di peso

Patologie della cute: eruzione cutanea, aumento della sudorazione, psoriasi, orticaria, eczema, sensibilità alla luce solare, sudorazioni notturne

Patologie del sistema muscoloscheletrico: dolore alla schiena, infiammazione delle articolazioni, debolezza muscolare, dolore alle ossa, dolore al collo, dolore muscolare, crampi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo: impotenza (incapacità di mantenere l'erezione)
Patologie sistemiche: dolore al torace, malattia simile all'influenza, malessere (non sentirsi bene), letargia, vampate di calore, sete.

Effetti indesiderati non comuni con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 100) sono:

Infezioni: infezione dei polmoni, infezioni della cute
Tumori benigni e maligni: tumore al fegato
Disturbi del sistema immunitario: sarcoidosi (aree di tessuto infiammato che si sviluppano nell'intero organismo), infiammazione della tiroide
Patologie endocrine: diabete (alti livelli di zucchero nel sangue)
Disturbi del metabolismo: disidratazione
Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: pensieri suicidi, allucinazioni, neuropatia periferica (disturbo dei nervi che interessa le estremità)
Patologie dell'occhio: sanguinamento della retina (il retro dell'occhio)
Patologie dell'orecchio: perdita dell'udito
Patologie cardiache e vascolari: pressione del sangue elevata
Patologie respiratorie: respiro sibilante
Patologie gastrointestinali: sanguinamento del tratto gastrointestinale
Patologie del fegato: scarsa funzionalità del fegato.

Effetti indesiderati rari con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 1000) sono:

Infezioni: infezione del cuore, infezione dell'orecchio esterno
Patologie del sangue: riduzione grave della quantità di globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine
Disturbi del sistema immunitario: gravi reazioni allergiche, lupus eritematoso sistemico (una malattia in cui l'organismo attacca le proprie cellule), artrite reumatoide (una malattia autoimmune)
Patologie endocrine: chetoacidosi diabetica, una complicazione del diabete non controllato
Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: suicidio, disturbi psicotici (gravi problemi di personalità e deterioramento delle normali funzionalità sociali), coma (stato d'incoscienza profondo e prolungato), convulsioni, paralisi facciale (debolezza dei muscoli facciali)
Patologie dell'occhio: infiammazione e gonfiore del nervo ottico, infiammazione della retina, ulcerazione della cornea
Patologie cardiache: attacco cardiaco, insufficienza cardiaca, dolore al cuore, ritmo del cuore accelerato, alterazioni del ritmo del cuore o infiammazione del rivestimento del cuore e del muscolo cardiaco
Patologie vascolari: emorragia cerebrale e infiammazione dei vasi
Patologie respiratorie: polmonite interstiziale (infiammazione dei polmoni che include esito letale), coaguli di sangue nei polmoni
Patologie gastrointestinali: ulcera nello stomaco, infiammazione del pancreas
Patologie del fegato: insufficienza epatica, infiammazione del dotto biliare, fegato grasso
Patologie del sistema muscoloscheletrico: infiammazione dei muscoli
Patologie renali: insufficienza renale
Traumatismo o avvelenamento: sovradosaggio di sostanze.

Effetti indesiderati molto rari con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 10000):

Patologie del sangue: anemia aplastica (incapacità del midollo osseo di produrre globuli rossi, globuli bianchi e piastrine)

Disturbi del sistema immunitario: porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica (aumento di formazione di lividi, sanguinamento, diminuzione del numero di piastrine, anemia e debolezza estrema)

Patologie dell'occhio: perdita della vista

Patologie della cute: necrolisi epidermica tossica/sindrome di Stevens-Johnson/eritema multiforme (una serie di eruzioni cutanee con vari livelli di gravità, tra cui il decesso, che potrebbe essere associata a vescicole nella bocca, nel naso, negli occhi e nelle altre membrane mucose e a distacco dell'area di pelle interessata), angioedema (gonfiore della pelle e della mucosa).

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

Patologie del sangue: aplasia eritroide pura (una forma grave di anemia nella quale la produzione di globuli rossi è ridotta o interrotta); può portare a sintomi quali sensazione di stanchezza molto profonda e di assenza di energie

Disturbi del sistema immunitario: malattia di Vogt Koyanagi Harada – una malattia rara caratterizzata da perdita di vista, udito e pigmentazione cutanea; rigetto dei trapianti di fegato e rene

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: mania (episodi di umore esageratamente elevato) e disturbi bipolari (episodi di umore esageratamente elevato alternato a tristezza e disperazione); pensieri di minaccia della vita altrui, ictus

Patologie dell'occhio: rara forma di distacco della retina con liquido nella retina

Patologie cardiache e vascolari: ischemia periferica (insufficiente apporto di sangue alle estremità)

Patologie gastrointestinali: colite ischemica (insufficiente apporto di sangue all'intestino), alterazione del colore della lingua

Patologie del sistema muscoloscheletrico: grave danno muscolare e dolore.

Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. Può verificarsi in particolare nei pazienti con fattori di rischio, quali infezione da HIV o gravi problemi al fegato (cirrosi). L'effetto indesiderato può svilupparsi in vari momenti durante il trattamento, in genere diversi mesi dopo l'inizio della terapia con Pegasys.

Quando Pegasys è utilizzato da solo in pazienti affetti da epatite B o C, alcuni di questi effetti si verificano meno frequentemente.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pegasys

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che il flaconcino o l'imballaggio è danneggiato, se la soluzione è torbida o presenta particelle galleggianti oppure se il medicinale presenta una colorazione che non sia da incolore a giallo tenue.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre indicazioni

Cosa contiene Pegasys

- Il principio attivo è peginterferone alfa-2a. Ogni flaconcino contiene una soluzione di 1,0 ml 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Pegasys e contenuto della confezione

Pegasys si presenta come una soluzione iniettabile in un flaconcino (1 ml), disponibile in confezioni contenenti 1 o 4 flaconcini monodose. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

Produttore

LOBA Feinchemie GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Come somministrare Pegasys

Le seguenti istruzioni spiegano come autoiniettarsi o iniettare al bambino il contenuto di un flaconcino monodose di Pegasys. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Il medico o un suo collaboratore la instruirà su come somministrare le iniezioni.

Preparazione

Lavarsi accuratamente le mani prima dell'uso.

Raccolga tutto il materiale necessario prima di iniziare:

Incluso nella confezione:

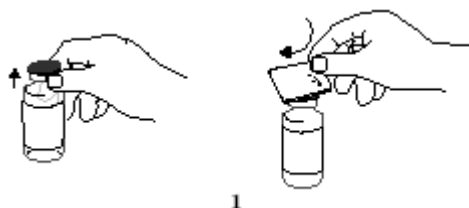
- un flaconcino di Pegasys soluzione iniettabile.

Non incluso nella confezione:

- una siringa da 1 ml
- un ago lungo per prelevare Pegasys dal flaconcino
- un ago corto per l'iniezione sottocutanea
- il cotone per pulire
- un piccolo bendaggio o una garza sterile
- un cerotto adesivo
- un contenitore per il materiale di scarto.

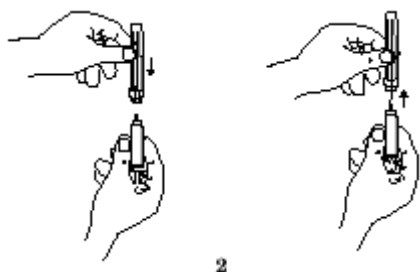
Misurazione della dose di Pegasys

- Rimuova il cappuccio protettivo dal flaconcino di Pegasys (1).

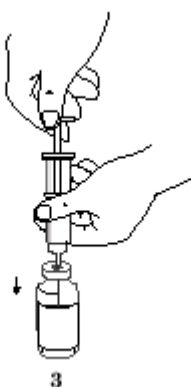


- Pulisca il tappo in gomma del flaconcino con del cotone.
Può tenere il cotone per pulire la zona di pelle dove inietterà Pegasys.

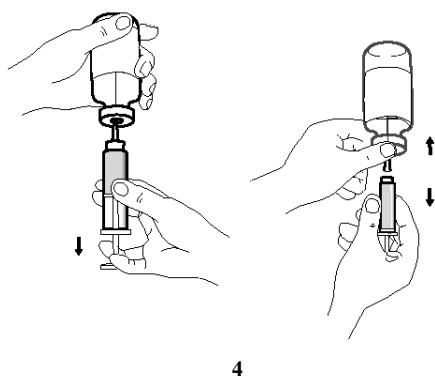
- Tolga la siringa dall'involucro. Non tocchi la punta della siringa.
- Prenda l'ago lungo e lo posizioni fermamente sulla punta della siringa (2).



- Tolga la protezione dell'ago senza toccare l'ago e tenga la siringa con l'ago in mano.
- Inserisca l'ago attraverso il tappo in gomma del flaconcino di Pegasys (3).

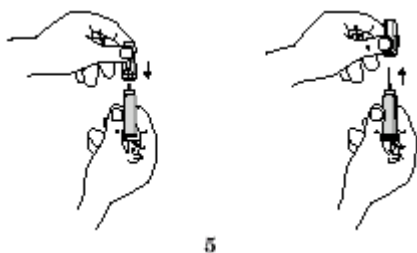


- Tenga il flaconcino e la siringa in una sola mano e capovolga il flaconcino e la siringa (4).



Con la siringa rivolta verso l'alto, si accerti che la punta dell'ago sia nella soluzione di Pegasys. L'altra mano sarà libera di muovere lo stantuffo della siringa.

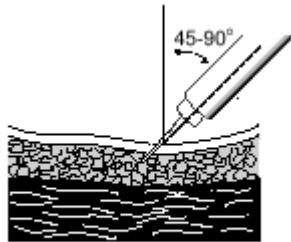
- Estragga lentamente lo stantuffo per prelevare nella siringa una dose leggermente superiore a quella prescritta dal medico.
- Tenga la siringa con l'ago nel flaconcino rivolto verso l'alto, stacchi la siringa dall'ago lungo, tenendo l'ago nel flaconcino e senza toccare la punta della siringa.
- Prenda l'ago corto e lo posizioni fermamente sulla punta della siringa (5).



- Tolga la protezione dell'ago.
- Verifichi la presenza di bolle d'aria nella siringa. Se nota qualche bolla, estragga leggermente lo stantuffo. Per eliminare le bolle d'aria dalla siringa, tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Picchietti gentilmente la siringa per portare le bolle in alto. Spinga lo stantuffo lentamente fino alla dose corretta. Rimetta la protezione dell'ago e disponga la siringa in posizione orizzontale fino a quando è pronto per utilizzarla.
- Lasci che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima di iniettarla o scaldi la siringa tra le mani.
- Controlli visivamente la soluzione prima della somministrazione: non la usi se è scolorita o se sono presenti particelle. A questo punto lei è pronto per somministrare l'iniezione.

Iniezione della soluzione

- Cerchi un punto di iniezione nell'addome o nella coscia (con esclusione dell'ombelico o della linea della cintura). Cambi ogni volta il sito di iniezione.
- Pulisca e disinfetti la pelle con il cotone nel punto in cui praticherà l'iniezione.
- Aspetti finché la zona non sia asciutta.
- Rimuova la protezione dell'ago.
- Con una mano pizzichi una parte libera di pelle. Con l'altra mano tenga la siringa come una matita.
- Inserisca l'ago fino in fondo nella pelle sollevata, formando un angolo da 45° a 90° (6).



6

- Inietti la soluzione spingendo lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso.
- Tolga l'ago dalla pelle.
- Prema il sito di iniezione con un piccolo bendaggio o con una garza sterile, se necessario per alcuni secondi.

Non massaggi il sito di iniezione. Se si verifica sanguinamento, copra con un cerotto adesivo.

Smaltimento del materiale usato per l'iniezione

La siringa, l'ago e tutti i materiali usati per l'iniezione sono da utilizzare una sola volta e devono essere eliminati dopo l'iniezione. Elimini la siringa e l'ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Chieda al medico, all'ospedale o al farmacista un contenitore appropriato.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita
peginterferone alfa-2a

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Pegasys e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Pegasys
3. Come usare Pegasys
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Pegasys
6. Contenuto della confezione e altre informazioni.

1. Che cos'è Pegasys e a cosa serve

Pegasys contiene il principio attivo peginterferone alfa-2a, un interferone a lunga durata d'azione. L'interferone è una proteina che modifica la risposta del sistema immunitario (sistema di difesa dell'organismo) aiutandolo a combattere le infezioni e le malattie gravi. Pegasys è utilizzato per il trattamento dell'epatite cronica B o C negli adulti. È anche utilizzato per il trattamento dell'epatite cronica B nei bambini e negli adolescenti di età uguale o superiore ai 3 anni e dell'epatite cronica C nei bambini o negli adolescenti di età pari o superiore ai 5 anni, che non sono stati trattati in precedenza. Entrambi i tipi di epatite cronica, B e C, sono infezioni virali del fegato.

Epatite cronica B: Pegasys è solitamente utilizzato da solo.

Epatite cronica C: Pegasys è usato in associazione con altri medicinali per il trattamento dell'epatite cronica C (CHC).

Consulti anche i fogli illustrativi di qualsiasi altro medicinale che è utilizzato in associazione con Pegasys.

2. Cosa deve sapere prima di usare Pegasys

Non usi Pegasys

- se è allergico al peginterferone alfa-2a, a qualsiasi interferone o a uno degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6);
- se ha mai avuto un attacco di cuore o è stato ricoverato in ospedale per gravi dolori al petto negli ultimi 6 mesi;
- se ha la cosiddetta epatite autoimmune;
- se ha una malattia epatica in stadio avanzato e il fegato non funziona adeguatamente (ad es. la sua pelle è diventata gialla);
- se il paziente è un bambino di età inferiore a 3 anni;
- se il paziente è un bambino che ha avuto in passato gravi disturbi psichiatrici, quali depressione grave o pensieri suicidi;

- se è stato infettato sia dal virus dell'epatite C che dal virus dell'immunodeficienza umana e il fegato non funziona adeguatamente (ad es. la sua pelle è diventata gialla);
- se è in trattamento con telbivudina, un medicinale per il trattamento dell'infezione da virus dell'epatite B (vedere il paragrafo "Altri medicinali e Pegasys").

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Pegasys:

- se ha avuto un grave disturbo mentale o nervoso;
- se ha mai avuto depressione o sintomi associati con la depressione (es. sentimenti di tristezza, sconforto, ecc.);
- se è un adulto che ha o ha avuto una storia di abuso di sostanze (alcol o droghe);
- se è affetto da psoriasi, questa condizione può peggiorare durante il trattamento con Pegasys;
- se ha un problema al fegato oltre all'epatite B o C;
- se è affetto da diabete o presenta valori elevati di pressione sanguigna, il medico può richiedere un esame dell'occhio;
- se è a conoscenza di soffrire della sindrome VKH;
- se ha una malattia tiroidea non ben controllata con i farmaci;
- se ha avuto anemia;
- se ha subito un trapianto d'organo (fegato o rene) o è previsto che ne debba subire uno nel prossimo futuro;
- se ha anche un'infezione da HIV (virus dell'immunodeficienza umana) ed è in trattamento con farmaci contro l'HIV;
- se ha sospeso una precedente terapia per l'epatite C a causa di anemia o di bassa conta cellulare.

Nel momento in cui inizia il trattamento con Pegasys, informi il medico, l'infermiere o il farmacista:

- se sviluppa sintomi associati con la depressione (es. sentimenti di tristezza, sconforto, etc.) (vedere paragrafo 4).
- se nota un cambiamento nella vista.
- se sviluppa sintomi associati a raffreddore o altre infezioni respiratorie (come tosse, febbre o difficoltà a respirare).
- se pensa di avere un'infezione (ad es. la polmonite) dal momento che durante l'assunzione di Pegasys, lei può temporaneamente avere un rischio maggiore di contrarre un'infezione.
- se sviluppa segni di sanguinamento o lividi insoliti, verifichi immediatamente con il medico.
- se sviluppa segni di grave reazione allergica (come difficoltà a respirare, fischi o orticaria) mentre assume il farmaco, si rivolga urgentemente ad un medico.
- se sviluppa sintomi della sindrome Vogt-Koyanagi-Harada (VKH); una serie di disturbi come rigidità al collo, mal di testa, perdita di colore della pelle e dei capelli, disturbi alla vista (come visione appannata) e/o alterazioni dell'udito (come un ronzio nelle orecchie).

Durante il trattamento il medico la sottoporrà a regolari prelievi di sangue per valutare cambiamenti nei globuli bianchi (cellule che combattono le infezioni), nei globuli rossi (cellule che trasportano ossigeno), nelle piastrine (cellule che fanno coagulare il sangue), nella funzionalità del fegato, nel glucosio (livelli di zucchero nel sangue) o cambiamenti in altri valori di laboratorio.

Disturbi dentali e gengivali, che possono portare alla perdita dei denti, sono stati riportati in pazienti trattati con Pegasys in associazione a ribavirina. Inoltre, la bocca secca può indurre un effetto dannoso sui denti e sulle membrane della bocca durante schemi terapeutici prolungati con l'associazione di Pegasys e ribavirina. Deve lavare i denti energicamente due volte al giorno e sottoporsi a regolari visite di controllo dentali. Inoltre, alcuni pazienti potrebbero avere esperienze di vomito. In tal caso, si assicuri di sciacquare bene la bocca dopo il vomito.

Bambini e adolescenti

Pegasys può essere usato solo nei bambini e negli adolescenti con epatite cronica C di età pari o superiore ai 5 anni o nei bambini e negli adolescenti con epatite cronica B di età uguale o superiore ai 3 anni. Pegasys non deve essere somministrato ai bambini al di sotto dei 3 anni perché contiene l'alcool benzilico e può causare reazioni tossiche o allergiche in questi bambini.

- **Se il bambino ha un disturbo psichiatrico, o lo ha avuto in passato, ne parli con il medico che controllerà il bambino per la presenza di segni o sintomi di depressione (vedere paragrafo 4).**
- **Durante il trattamento con Pegasys, il bambino potrebbe avere una crescita e uno sviluppo rallentati (vedere paragrafo 4).**

Altri medicinali e Pegasys

Non usi Pegasys se sta assumendo la telbivudina (vedere il paragrafo “Non usare Pegasys”) perché l'associazione di questi medicinali aumenta il rischio di sviluppare la neuropatia periferica (sensazione di intorpidimento, formicolio e/o bruciore alle braccia e/o alle gambe). Pertanto, l'associazione di Pegasys con telbivudina è controindicata. Informi il medico o il farmacista se lei è in trattamento con telbivudina.

Informi il medico se sta assumendo medicinali per l'asma, perché può essere necessario modificare la dose del medicinale per l'asma.

Se è infettato anche dall'HIV: informi il medico se sta ricevendo una terapia contro l'HIV. L'acidosi lattica e il peggioramento della funzionalità del fegato sono effetti indesiderati associati alla terapia antiretrovirale altamente attiva (HAART), un trattamento contro l'HIV. Se sta ricevendo la terapia HAART, l'aggiunta di Pegasys più ribavirina può aumentare il rischio di acidosi lattica o insufficienza epatica. Il medico la controllerà per verificare la presenza di segni e sintomi caratteristici di queste condizioni. I pazienti trattati con zidovudina in associazione con ribavirina e interferoni alfa presentano un aumentato rischio di sviluppo di anemia. I pazienti trattati con azatioprina in associazione a ribavirina e peginterferone presentano un aumentato rischio di sviluppo di patologie ematiche gravi. Si assicuri di leggere anche il foglio illustrativo della ribavirina.

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha assunto recentemente o potrebbe assumere altri medicinali.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Quando Pegasys è utilizzato in associazione con ribavirina, sia i pazienti di sesso maschile che quelli di sesso femminile devono adottare speciali precauzioni durante l'attività sessuale nel caso in cui ci sia la possibilità che si verifichi una gravidanza, poiché la ribavirina può essere molto dannosa per il feto:

- se lei è una **donna** potenzialmente fertile che sta assumendo Pegasys in associazione con ribavirina, deve ottenere un risultato negativo in un test di gravidanza prima del trattamento, ogni mese durante la terapia e per 4 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Lei deve usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 4 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Questo può essere discusso con il medico;
- se lei è un **uomo** che sta assumendo Pegasys in associazione con ribavirina, eviti rapporti sessuali con donne in gravidanza a meno che lei usi un preservativo. Ciò ridurrà la probabilità che la ribavirina venga rilasciata nel corpo della donna. Se la sua partner di sesso femminile non è in stato di gravidanza al momento ma è potenzialmente fertile, deve eseguire un test di gravidanza ogni mese durante la terapia e per 7 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Lei e la sua partner dovete usare un contraccettivo efficace durante il trattamento e per 7 mesi dopo aver portato a termine il trattamento. Questo può essere discusso con il medico.

Chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale. Non è noto se questo prodotto è presente nel latte materno. Pertanto, non allatti se sta assumendo Pegasys. In relazione alla terapia di associazione con ribavirina, tenga conto delle informazioni contenute nei rispettivi fogli illustrativi dei medicinali contenenti ribavirina.

Consulti anche i fogli illustrativi di qualsiasi altro medicinale che è utilizzato in associazione con Pegasys.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se si sente assonnato, stanco o confuso mentre sta assumendo Pegasys, non guidi, né usi macchinari.

Alcol benzilico

Pegasys contiene 5 mg di alcol benzilico equivalente a 10 mg/mL in ogni siringa pre-riempita.

L'alcol benzilico può causare reazioni tossiche e allergiche.

L'alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli.

Pegasys non deve essere dato ai bambini prematuri, ai neonati o ai bambini di età inferiore a 3 anni.

Chieda consiglio al medico o al farmacista se è in gravidanza o sta allattando, o se ha una patologia al fegato o ai reni. Questo perché grandi quantità di alcol benzilico possono accumularsi nel corpo e causare effetti indesiderati (come l'acidosi metabolica).

Sodio

Pegasys contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Pegasys

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio di Pegasys

Il medico ha determinato la dose esatta di Pegasys e le dirà con quale frequenza assumerla. Se necessario, la dose potrà essere cambiata durante il trattamento. Non superare la dose consigliata.

Pegasys è usato da solo soltanto nel caso in cui, per qualsiasi ragione, lei non può assumere la ribavirina.

Pegasys utilizzato da solo o in associazione con ribavirina è generalmente somministrato alla dose di 180 microgrammi una volta alla settimana.

La durata della terapia di associazione varia da 4 a 18 mesi a seconda delle caratteristiche del virus dal quale lei è infettato, della risposta al trattamento e se lei è stato trattato in precedenza.

Ne discuta con il medico e segua la durata del trattamento raccomandata.

L'iniezione di Pegasys normalmente deve essere eseguita al momento di coricarsi.

Uso nei bambini e negli adolescenti

Il medico ha determinato la dose esatta di Pegasys per il bambino e le dirà con quale frequenza assumerla. La dose usuale di Pegasys, somministrato in associazione con ribavirina, si basa su altezza e peso del bambino. Se necessario, la dose potrà essere cambiata durante il trattamento. Si raccomanda l'utilizzo di Pegasys siringhe preriempite per bambini e adolescenti, perché permettono la modifica della dose. Non superare le dosi raccomandate.

La durata della terapia di associazione nei bambini con epatite cronica C varia da 6 a 12 mesi e dipende dal tipo di virus che ha causato l'infezione del bambino e dalla risposta alla terapia.

Nell'epatite cronica B, la durata del trattamento con Pegasys è di 48 settimane. Verifichi con il medico e segua la durata raccomandata per il trattamento. L'iniezione di Pegasys è di solito eseguita prima di andare a letto.

Pegasys è destinato ad un utilizzo sottocutaneo (sotto la pelle). Per questo Pegasys viene iniettato con un ago corto nel tessuto adiposo sottocutaneo dell'addome o della coscia. Nel caso in cui si somministri l'iniezione da solo, sarà istruito su come autopraticarla. Istruzioni dettagliate sono riportate alla fine di questo foglio (vedere il paragrafo "Come somministrare Pegasys").

Utilizzi Pegasys esattamente come illustrato dal medico, per la durata da questi prescritta. Se ha l'impressione che l'effetto di Pegasys sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico o al farmacista.

Terapia di associazione con ribavirina nell'epatite cronica C

In caso di terapia di associazione con Pegasys e ribavirina, segua il regime posologico raccomandato dal medico.

Terapia di associazione con altri medicinali nell'epatite cronica C

In caso di terapia di associazione con Pegasys, segua il regime posologico raccomandato dal medico e consulti anche i fogli illustrativi di ogni altro medicinale utilizzato in associazione con Pegasys.

Se usa più Pegasys di quanto deve

Contatti il medico o il farmacista nel più breve tempo possibile.

Se dimentica di prendere Pegasys

Se si accorge di aver dimenticato l'iniezione 1 o 2 giorni dopo quanto stabilito, deve iniettare la dose raccomandata il più presto possibile. Prenda la dose successiva secondo lo schema raccomandato.

Se si accorge di aver dimenticato l'iniezione da 3 a 5 giorni dopo quanto stabilito, deve prendere la dose raccomandata il più presto possibile. Prenda le dosi successive a intervalli di 5 giorni fino a quando ritorna al giorno della settimana regolarmente programmato.

Come esempio: lei dovrebbe iniettarsi regolarmente Pegasys al lunedì. Si ricorda venerdì di aver dimenticato di praticarsi l'iniezione lunedì (4 giorni dopo). Lei deve iniettarsi immediatamente (venerdì) la dose regolarmente programmata e somministrarsi la successiva iniezione mercoledì (5 giorni dopo la dose di venerdì). La successiva iniezione sarà lunedì, 5 giorni dopo quella di mercoledì. Ora lei è tornato al giorno regolarmente programmato e deve continuare le iniezioni ogni lunedì.

Se si accorge di aver dimenticato l'iniezione 6 giorni dopo quanto stabilito, deve aspettare e iniettare la dose il giorno successivo, ossia quello regolarmente programmato.

Contatti il medico o il farmacista se ha bisogno di aiuto nel gestire la dose dimenticata di Pegasys.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Pegasys, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Pegasys può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Alcuni pazienti diventano depressi durante il trattamento con Pegasys assunto da solo o in associazione con ribavirina e in alcuni casi è possibile il manifestarsi di pensieri suicidi o comportamento aggressivo (talvolta diretto verso altre persone, come il pensiero di minacciare la vita degli altri). Alcuni pazienti si sono suicidati. Richieda assistenza urgente qualora noti l'insorgere di depressione o pensieri suicidi o di cambiamenti nel suo comportamento. Chieda a un familiare o a un amico di aiutarla ad individuare tempestivamente eventuali segni di depressione o di cambiamento nel suo comportamento.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

Alcuni bambini e adolescenti trattati con Pegasys per l'epatite cronica B per 48 settimane non sono cresciuti o non hanno acquisito peso nella misura attesa per la relativa età. Non è ancora noto se dopo il completamento della terapia raggiungeranno l'altezza e il peso previsti.

Con il trattamento fino ad un anno di Pegasys in associazione con ribavirina alcuni bambini e adolescenti con epatite cronica C non crescono o non acquisiscono peso nella misura attesa. Sebbene molti bambini raggiungano l'altezza attesa nei due anni successivi al completamento del trattamento e la maggior parte dei restanti bambini entro i sei anni successivi al completamento del trattamento, è comunque possibile che il trattamento con Pegasys abbia effetti sull'altezza finale da adulto.

Informi il medico immediatamente se nota uno dei seguenti effetti indesiderati: dolore toracico grave; tosse persistente; battiti cardiaci irregolari; difficoltà a respirare; confusione; depressione; mal di stomaco grave; sangue nelle feci (o feci nere e catramose); sanguinamento nasale grave; febbre o brividi; problemi di vista. Questi effetti indesiderati possono essere gravi e lei potrebbe aver bisogno di un intervento medico urgente.

Effetti indesiderati molto comuni con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire più di 1 persona su 10) sono:

Disturbi del metabolismo: mancanza di appetito

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: depressione (sentirsi giù, sentirsi a disagio con se stessi o sentirsi disperati), ansia, incapacità di dormire, mal di testa, difficoltà di concentrazione e capogiri

Patologie respiratorie: tosse, senso di affanno

Patologie gastrointestinali: diarrea, nausea, dolori addominali

Patologie della cute: perdita di capelli e reazioni cutanee (inclusi prurito, dermatite e secchezza della pelle)

Patologie del sistema muscoloscheletrico: dolori alle articolazioni e ai muscoli

Patologie sistemiche: febbre, debolezza, stanchezza, tremori e brividi, dolore, irritazione nel sito di iniezione, irritabilità (facile alterazione dell'umore).

Effetti indesiderati comuni con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 10) sono:

Infezioni: infezioni micotiche, virali e batteriche. Infezione delle alte vie respiratorie, bronchite, micosi (infezioni da funghi) della bocca e herpes (un'infezione virale comune ricorrente che colpisce le labbra e la bocca)

Patologie del sangue: diminuzione del numero delle piastrine (che influisce sulla coagulazione del sangue), anemia (diminuzione del numero dei globuli rossi) e ingrossamento delle ghiandole linfatiche

Patologie endocrine: aumentata o ridotta funzionalità della tiroide

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: alterazioni dell'umore, aggressività, irritabilità, diminuzione del desiderio sessuale, scarsa memoria, svenimenti, debolezza muscolare, emicrania, torpore, formicolio, sensazione di bruciore, tremore, alterazioni del gusto, incubi notturni, sonnolenza

Patologie dell'occhio: visione offuscata, dolore agli occhi, infiammazione agli occhi e secchezza degli occhi

Patologie dell'orecchio: dolore all'orecchio

Patologie cardiache e vascolari: frequenza del cuore accelerata, pulsazione dei battiti cardiaci, gonfiore delle estremità, vampate

Patologie respiratorie: senso di affanno in attività, perdita di sangue dal naso, infiammazione del naso e della gola, infezioni del naso e dei seni paranasali (spazi pieni d'aria nelle ossa della testa e del viso), naso che cola, mal di gola

Patologie gastrointestinali: vomito, indigestione, difficoltà nella deglutizione, ulcerazione della bocca, gengive sanguinanti, infiammazione della lingua e della bocca, flatulenza (quantità eccessiva di aria o gas), secchezza della bocca e perdita di peso

Patologie della cute: eruzione cutanea, aumento della sudorazione, psoriasi, orticaria, eczema, sensibilità alla luce solare, sudorazioni notturne

Patologie del sistema muscoloscheletrico: dolore alla schiena, infiammazione delle articolazioni, debolezza muscolare, dolore alle ossa, dolore al collo, dolore muscolare, crampi muscolari
Patologie dell'apparato riproduttivo: impotenza (incapacità di mantenere l'erezione)
Patologie sistemiche: dolore al torace, malattia simile all'influenza, malessere (non sentirsi bene), letargia, vampate di calore, sete.

Effetti indesiderati non comuni con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 100) sono:

Infezioni: infezione dei polmoni, infezioni della cute
Tumori benigni e maligni: tumore al fegato
Disturbi del sistema immunitario: sarcoidosi (aree di tessuto infiammato che si sviluppano nell'intero organismo), infiammazione della tiroide
Patologie endocrine: diabete (alti livelli di zucchero nel sangue)
Disturbi del metabolismo: disidratazione
Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: pensieri suicidi, allucinazioni, neuropatia periferica (disturbo dei nervi che interessa le estremità)
Patologie dell'occhio: sanguinamento della retina (il retro dell'occhio)
Patologie dell'orecchio: perdita dell'udito
Patologie cardiache e vascolari: pressione del sangue elevata
Patologie respiratorie: respiro sibilante
Patologie gastrointestinali: sanguinamento del tratto gastrointestinale
Patologie del fegato: scarsa funzionalità del fegato.

Effetti indesiderati rari con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a 1 persona su 1000) sono:

Infezioni: infezione del cuore, infezione dell'orecchio esterno
Patologie del sangue: riduzione grave della quantità di globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine
Disturbi del sistema immunitario: gravi reazioni allergiche, lupus eritematoso sistemico (una malattia in cui l'organismo attacca le proprie cellule), artrite reumatoide (una malattia autoimmune)
Patologie endocrine: chetoacidosi diabetica, una complicazione del diabete non controllato
Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: suicidio, disturbi psicotici (gravi problemi di personalità e deterioramento delle normali funzionalità sociali), coma (stato d'incoscienza profondo e prolungato), convulsioni, paralisi facciale (debolezza dei muscoli facciali)
Patologie dell'occhio: infiammazione e gonfiore del nervo ottico, infiammazione della retina, ulcerazione della cornea
Patologie cardiache: attacco cardiaco, insufficienza cardiaca, dolore al cuore, ritmo del cuore accelerato, alterazioni del ritmo del cuore o infiammazione del rivestimento del cuore e del muscolo cardiaco
Patologie vascolari: emorragia cerebrale e infiammazione dei vasi
Patologie respiratorie: polmonite interstiziale (infiammazione dei polmoni che include esito letale), coaguli di sangue nei polmoni
Patologie gastrointestinali: ulcera nello stomaco, infiammazione del pancreas
Patologie del fegato: insufficienza epatica, infiammazione del dotto biliare, fegato grasso
Patologie del sistema muscoloscheletrico: infiammazione dei muscoli
Patologie renali: insufficienza renale
Traumatismo o avvelenamento: sovradosaggio di sostanze.

Effetti indesiderati molto rari con l'associazione di Pegasys e ribavirina (possono colpire fino a una persona su 10000) sono:

Patologie del sangue: anemia aplastica (incapacità del midollo osseo di produrre globuli rossi, globuli bianchi e piastrine)

Disturbi del sistema immunitario: porpora trombocitopenica idiopatica o trombotica (aumento di formazione di lividi, sanguinamento, diminuzione del numero di piastrine, anemia e debolezza estrema)

Patologie dell'occhio: perdita della vista

Patologie della cute: necrolisi epidermica tossica/sindrome di Stevens-Johnson/eritema multiforme (una serie di eruzioni cutanee con vari livelli di gravità, tra cui il decesso, che potrebbe essere associata a vescicole nella bocca, nel naso, negli occhi e nelle altre membrane mucose e a distacco dell'area di pelle interessata), angioedema (gonfiore della pelle e della mucosa)

Effetti indesiderati con frequenza non nota:

Patologie del sangue: aplasia eritroide pura (una forma grave di anemia nella quale la produzione di globuli rossi è ridotta o interrotta); può portare a sintomi quali sensazione di stanchezza molto profonda e di assenza di energie

Disturbi del sistema immunitario: malattia di Vogt Koyanagi Harada – una malattia rara caratterizzata da perdita di vista, udito e pigmentazione cutanea; rigetto dei trapianti di fegato e rene

Disturbi psichiatrici e patologie del sistema nervoso: mania (episodi di umore esageratamente elevato) e disturbi bipolari (episodi di umore esageratamente elevato alternato a tristezza e disperazione); pensieri di minaccia della vita altrui, ictus

Patologie dell'occhio: rara forma di distacco della retina con liquido nella retina

Patologie cardiache e vascolari: ischemia periferica (insufficiente apporto di sangue alle estremità)

Patologie gastrointestinali: colite ischemica (insufficiente apporto di sangue all'intestino), alterazione del colore della lingua

Patologie del sistema muscoloscheletrico: grave danno muscolare e dolore.

Ipertensione arteriosa polmonare - una malattia che causa un grave restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni, provocando un aumento della pressione nei vasi che trasportano il sangue dal cuore ai polmoni. Può verificarsi in particolare nei pazienti con fattori di rischio, quali infezione da HIV o gravi problemi al fegato (cirrosi). L'effetto indesiderato può svilupparsi in vari momenti durante il trattamento, in genere diversi mesi dopo l'inizio del trattamento con Pegasys.

Quando Pegasys è utilizzato da solo in pazienti affetti da epatite B o C, alcuni di questi effetti si verificano meno frequentemente.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Pegasys

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Tenere la siringa prelievata nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Non usi questo medicinale se nota che l'imballaggio della siringa o dell'ago è danneggiato, se la soluzione è torbida o presenta particelle galleggianti o se il medicinale presenta una colorazione che non sia da incolore a giallo tenue.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre indicazioni

Cosa contiene Pegasys

- Il principio attivo è peginterferone alfa-2a. Ogni siringa preriempita contiene 0,5 ml di soluzione e 90,135 o 180 microgrammi di peginterferone alfa-2a.
- Gli eccipienti sono sodio cloruro, polisorbato 80, alcool benzilico, sodio acetato, acido acetico e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Pegasys e contenuto della confezione

Pegasys si presenta come una soluzione iniettabile in una siringa preriempita (0,5 ml) con un ago per iniezione separato.

Pegasys 90 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita

La siringa presenta tacche corrispondenti a 90 microgrammi (mcg), 65 mcg, 45 mcg, 30 mcg, 20 mcg e 10 mcg. È disponibile in confezioni contenenti 1 siringa preriempita.

Pegasys 135 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita. La siringa presenta tacche corrispondenti a 135 microgrammi (mcg), 90 mcg, e 45 mcg. È disponibile in confezioni contenenti 1, 4 o una confezione multipla da 12 (2 confezioni da 6) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Pegasys 180 microgrammi soluzione iniettabile in siringa preriempita La siringa presenta tacche corrispondenti a 180 microgrammi (mcg), 135 mcg, e 90 mcg. È disponibile in confezioni contenenti 1, 4 o una confezione multipla da 12 (2 confezioni da 6) siringhe preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

zr pharma& GmbH
Hietzinger Hauptstrasse 37
1130 Wien
Austria

Produttore

LOBA Feinchemie GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend
Austria

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

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

Come somministrare Pegasys

Le seguenti istruzioni spiegano come autoiniettarsi o iniettare al bambino il contenuto di una siringa preriempita di Pegasys. Legga attentamente le istruzioni e le segua passo dopo passo. Il medico o un suo collaboratore la instruirà su come somministrare le iniezioni.

Preparazione

Lavarsi accuratamente le mani prima dell'uso.

Raccolga tutto il materiale necessario prima di iniziare:

Incluso nella confezione:

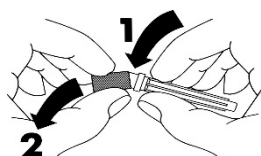
- una siringa preriempita di Pegasys
- un ago per iniezione.

Non incluso nella confezione:

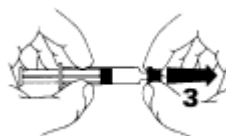
- il cotone per pulire
- un piccolo bendaggio o una garza sterile
- un cerotto adesivo
- un contenitore per il materiale di scarto.

Preparazione della siringa e dell'ago per iniezione

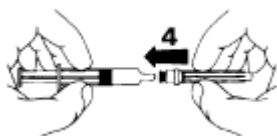
- Rimuova il tappo protettivo che ricopre la parte posteriore dell'ago (1-2).



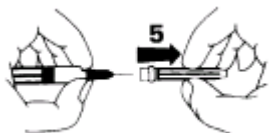
- Rimuova il cappuccio di gomma dalla siringa (3). Non tocchi la punta della siringa.



- Posizioni l'ago fermamente sulla punta della siringa (4).



- Tolga la protezione dell'ago (5).



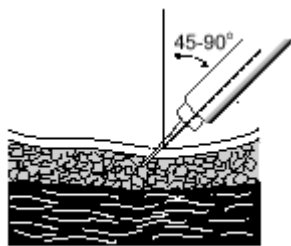
- Per eliminare le bolle d'aria dalla siringa, tenga la siringa con l'ago rivolto verso l'alto. Picchietti gentilmente la siringa per portare le bolle in alto. Spinga lo stantuffo lentamente fino alla dose corretta, dove l'estremità dello stantuffo tocca la siringa. Rimetta la protezione dell'ago e disponga la siringa in posizione orizzontale fino a quando è pronto per utilizzarla.
- Lasci che la soluzione raggiunga la temperatura ambiente prima di iniettarla o scaldi la siringa tra le mani.

- Controlli visivamente la soluzione prima della somministrazione: non la usi se è scolorita o se sono presenti particelle.

A questo punto lei è pronto per somministrare l'iniezione.

Iniezione della soluzione

- Cerchi un punto di iniezione nell'addome o nella coscia (con esclusione dell'ombelico o della linea della cintura). Cambi ogni volta il sito di iniezione.
- Pulisca e disinfetti la pelle con il cotone nel punto in cui praticherà l'iniezione.
- Aspetti finché la zona non sia asciutta.
- Rimuova la protezione dell'ago.
- Con una mano pizzichi una parte libera di pelle. Con l'altra mano tenga la siringa come una matita.
- Inserisca l'ago fino in fondo nella pelle sollevata, formando un angolo da 45° a 90° (6).



6

- Inietti la soluzione spingendo lentamente e completamente lo stantuffo verso il basso partendo dalla tacca di graduazione corrispondente alla dose appropriata.
- Tolga l'ago dalla pelle.
- Prema il sito di iniezione con un piccolo bendaggio o con una garza sterile, se necessario per alcuni secondi.

Non massaggi il sito di iniezione. Se si verifica sanguinamento, copra con un cerotto adesivo.

Smaltimento del materiale usato per l'iniezione

La siringa, l'ago e tutti i materiali usati per l'iniezione sono da utilizzare una sola volta e devono essere eliminati dopo l'iniezione. Elimini la siringa e l'ago in modo sicuro in un contenitore chiuso. Chieda al medico, all'ospedale o al farmacista un contenitore appropriato.