

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 50 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

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

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 80 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

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

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 100 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

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

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 120 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

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

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 150 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

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

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

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere bianca.

Solvente limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (triplice terapia)

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

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

Adulti (duplice terapia e monoterapia)

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

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

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

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

Popolazione pediatrica (duplice terapia)

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

Adulti – Dose da somministrare

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

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

Tabella 1 Dose per la terapia di associazione*

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

a: 2 al mattino, 2 alla sera

b: 2 al mattino, 3 alla sera

c: 3 al mattino, 3 alla sera

d: 3 al mattino, 4 alla sera

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

Adulti - Durata del trattamento - Pazienti mai trattati in precedenza

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

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

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

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

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

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

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

Adulti - Durata del trattamento - Ritratamento

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

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

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) - Dose da somministrare

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

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) - Durata del trattamento

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

PegIntron in monoterapia – Adulti

Dose da somministrare

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

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

Tabella 2 Dosi in monoterapia

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

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

* Occorre usare il flaconcino.

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

Durata del trattamento

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

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

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

Linee guida per la riduzione della dose nella terapia di associazione

Tabella 3 Linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione sulla base dei parametri di laboratorio

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

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

* Limite superiore del valore normale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Occorre usare il flaconcino.

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

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

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

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

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

* Occorre usare il flaconcino.

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

Popolazioni speciali

Danno renale

Monoterapia

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

Terapie di associazione

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

Compromissione epatica

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

Anziani (età ≥ 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Popolazione pediatrica

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

Terapia di associazione

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentativo di suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con PegIntron, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione, da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di un'adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con PegIntron, e che il paziente sia seguito, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi

Se il trattamento con peginterferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata un'appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di PegIntron è controindicato nei bambini e negli adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi (vedere paragrafo 4.3). Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con interferone alfa-2b in associazione a ribavirina, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e

sonnolenza).

Pazienti con uso/abuso di sostanze

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

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti)

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

Valutazione caso per caso del beneficio/rischio nei bambini

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

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

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

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

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

Ipersensibilità acuta

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

Sistema cardiovascolare

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

attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti anomalie cardiache si raccomandano controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari), di solito rispondono alla terapia convenzionale ma possono richiedere l'interruzione della terapia con PegIntron. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Insufficienza epatica

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

Piressia

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

Idratazione

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

Alterazioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa. Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori, deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Malattie autoimmuni

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

In pazienti con epatite Cronica trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidica (vedere paragrafo 4.8).

Alterazioni oculari

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

Alterazioni tiroidee

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

Disturbi metabolici

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

Co-infezione HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica

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

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

I pazienti co-infettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti. Altri fattori basali nei pazienti co-infettati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione plasmatica di bilirubina. I pazienti co-infettati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere attentamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Alterazioni ematologiche in pazienti co-infettati con HCV/HIV

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

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

Pazienti con bassa conta CD4

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

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

Co-infezione HCV/HBV

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

riattivazione sembra essere bassa.

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

Disturbi dentali e periodontali

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

Pazienti che ricevono trapianto d'organo

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

Altro

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

Esami di laboratorio

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

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

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

Monoterapia di mantenimento a lungo termine

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di PegIntron

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Telbivudina

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

Metadone

Nei pazienti con epatite C cronica in trattamento stabile di mantenimento con metadone e mai trattati con peginterferone alfa-2b, l'aggiunta di 1,5 microgrammi/kg alla settimana di PegIntron per via sottocutanea per quattro settimane, ha aumentato l'AUC di R-metadone di circa il 10% (9% IC per un rapporto stimato di AUC di 103 – 128 %). La rilevanza clinica di questi risultati non è conosciuta; tuttavia i pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di un aumentato effetto sedativo oltre a depressione respiratoria. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc deve essere preso in considerazione in particolare nei pazienti trattati con alte dosi di metadone.

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

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

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

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

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

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 48 ore

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 24 ore

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

Co-infezione da HCV/HIV

Analoghi nucleosidici

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

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

Terapia di associazione con ribavirina

Le pazienti o le partner di pazienti maschi che assumono PegIntron in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Interferone alfa-2b si è dimostrato induttore di aborto nei primati. Anche PegIntron potrebbe causare questo effetto.

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

Terapia di associazione con ribavirina

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Tripla terapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplice terapia e monoterapia

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento sono state riportate negli adulti negli studi clinici o nel periodo successivo alla commercializzazione nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2b, compresi PegIntron in monoterapia o PegIntron/ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 6** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

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

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

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

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

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate negli adulti

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

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

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca.

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

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

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

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità mitocondriale

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

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

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

Diminuzione dei linfociti CD4

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

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

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

Popolazione pediatrica

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso dello studio clinico in pazienti bambini e adolescenti sono state riportate le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 7** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate nei bambini e negli adolescenti

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie Rhesus sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

Una volta legatosi alla membrana cellulare, l'interferone innescava una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, inclusa l'inibizione della replicazione virale nelle cellule infettate dal virus, la soppressione della proliferazione cellulare e alcune attività immunomodulanti quali l'aumento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e l'aumento della citotossicità specifica dei linfociti per le cellule bersaglio. Ciascuna o tutte queste attività possono contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

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

Effetti farmacodinamici

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

Efficacia e sicurezza cliniche – Adulti

Terapia triplice con PegIntron, ribavirina e boceprevir

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Monoterapia con PegIntron e terapia duplice con PegIntron e ribavirina

Pazienti mai trattati in precedenza

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 8 Risposta virologica sostenuta (% pazienti HCV negativi)

Regime di trattamento	PegIntron in monoterapia				PegIntron + ribavirina		
	P 1,5	P 1,0	P 0,5	I	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Numero di pazienti	384	297	315	303	511	514	505
Risposta alla fine del trattamento	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Risposta sostenuta	23 %*	25 %	18 %	12 %	54 %**	47 %	47 %

P 1,5 PegIntron 1,5 microgrammi/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgrammi/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgrammi/kg

I Interferone alfa-2b 3 MUI

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gruppo di trattamento	% (numero) di pazienti		
	PegIntron 1,5 µg/kg + ribavirina	PegIntron 1 µg/kg + ribavirina	peginterferon alfa-2a 180 µg + ribavirina
HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	40 (407/1.019)	36 (366/1.016)	45 (466/1.035)
Risposta alla fine del trattamento	53 (542/1.019)	49 (500/1.016)	64 (667/1.035)
Ricaduta	24 (239/523)	20 (95/475)	32 (193/612)
RVS	40 (406/1.019)	38 (386/1.016)	41 (423/1.035)
RVS in pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento	81 (328/407)	83 (303/366)	74 (344/466)

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

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

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

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

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

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

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

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

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

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

Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è $< 2 \log_{10}$, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è $\geq 2 \log_{10}$, ripetere il test HCV-RNA alla settimana 24 e, se positivo, i pazienti interrompono la terapia.

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

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

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

infettati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere PegIntron (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 13 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800 mg)	Valore di p ^a	PegIntron (100 o 150 µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valore di p ^b
Tutti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (43/97)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (11/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	51 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

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

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

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

Ritratamento con PegIntron/ribavirina dei fallimenti di un precedente trattamento

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

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

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

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				per popolazione*
	interferone alfa/ribavirina		peginterferone alfa/ribavirina		
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	31,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	53,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (120/247)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 49,0, 64,9	22,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (74/109)	70,8 (51/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotipo					
1	30,2 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Carica virale al basale					
HVL (>600.000 UI/ml)	32,4 (280/864)	56,1 (157/280) 48,4, 63,7	26,5 (152/573)	41,4 (63/152) 31,2, 51,7	16,6 (239/1.441) 14,1, 19,1
LVL_ (≤600.000 UI/ml)	48,3 (269/557)	62,8 (169/269) 55,2, 70,4	41,0 (118/288)	61,0 (72/118) 49,5, 72,6	30,2 (256/848) 26,1, 34,2

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

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

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

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

Dati di efficacia a lungo termine - Adulti

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

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per 5 anni per tutti i pazienti è stata del 99 % (IC 95 %: 98-100 %). La risposta virologica sostenuta (SVR) dopo trattamento dell'epatite C cronica con PegIntron (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite C cronica. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Efficacia e sicurezza cliniche – popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più PegIntron 60 µg/ml 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento, di questi il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di PegIntron e ribavirina (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella Tabella 15.

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

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

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

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

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

Dati di efficacia a lungo termine - Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

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

Danno renale

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

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

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

Compromissione epatica

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

Anziani (età ≥ 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Fattori neutralizzanti l'interferone

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

Trasferimento nel liquido seminale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

PegIntron

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

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

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

PegIntron più ribavirina

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio fosfato dibasico anidro
Sodio fosfato monobasico diidrato
Saccarosio
Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Prima della ricostituzione

3 anni.

Dopo ricostituzione

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Penitron è fornito come:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 2000
Data del rinnovo più recente: 25 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

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

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

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

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

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

Eccipienti con effetti noti:

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita.

Polvere bianca.

Solvente limpido ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti (triplice terapia)

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

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

Adulti (duplice terapia e monoterapia)

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

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

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

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

Popolazione pediatrica (duplice terapia)

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

Adulti – Dose da somministrare

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

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

Tabella 1 Dose per la terapia di associazione*

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

a: 2 al mattino, 2 alla sera

b: 2 al mattino, 3 alla sera

c: 3 al mattino, 3 alla sera

d: 3 al mattino, 4 alla sera

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

Adulti – Durata del trattamento – Pazienti mai trattati in precedenza

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

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

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

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

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

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

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

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

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

Adulti – Durata del trattamento – Ritrattamento

Tripla terapia: fare riferimento al RCP di boceprevir.

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

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) – Dose da somministrare

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

Popolazione pediatrica (soltanto duplice terapia) – Durata del trattamento

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

PegIntron in monoterapia – Adulti

Dose da somministrare

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

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

Tabella 2 Dosi in monoterapia

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

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

* Occorre usare il flaoncino.

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

Durata del trattamento

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

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

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

Linee guida per la riduzione della dose nella terapia di associazione

Tabella 1 Linee guida per l'aggiustamento posologico per la terapia di associazione sulla base dei parametri di laboratorio

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

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

* Limite superiore del valore normale

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

* Occorre usare il flaconcino.

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

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

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

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

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

* Occorre usare il flaconcino.

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

Popolazioni speciali

Danno renale

Monoterapia

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

Terapia di associazione

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

Compromissione epatica

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

Anziani (età ≥ 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Modo di somministrazione

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

4.3 Controindicazioni

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

Popolazione pediatrica

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

Terapia di associazione

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Sintomatologia psichiatrica e Sistema Nervoso Centrale (SNC)

Gravi effetti sul SNC, in particolare depressione, ideazione suicidaria e tentativo di suicidio, sono stati osservati in alcuni pazienti in trattamento con PegIntron, e anche dopo l'interruzione del trattamento, soprattutto durante i 6 mesi di follow-up. Con interferoni alfa sono stati osservati altri effetti sul SNC che includevano comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri come ideazione omicida), disturbi bipolari, mania, confusione e alterazioni dello stato mentale. I pazienti devono essere attentamente monitorati per qualsiasi segno o sintomo di disturbi psichiatrici. Se tali sintomi compaiono, dovranno essere prese in considerazione, da parte del medico, sia la potenziale gravità di questi effetti indesiderati sia la necessità di un'adeguata gestione terapeutica. Se i sintomi psichiatrici persistono o peggiorano, o si manifesta ideazione suicidaria o omicida, si raccomanda di interrompere il trattamento con PegIntron, e che il paziente sia seguito, se necessario, con un trattamento psichiatrico.

Pazienti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi

Se il trattamento con peginterferone alfa-2b viene ritenuto necessario in pazienti adulti con presenza o anamnesi di condizione psichiatrica grave, questo deve essere iniziato solo dopo che sia stata assicurata un'appropriata diagnosi individuale e una gestione terapeutica della condizione psichiatrica. L'uso di PegIntron è controindicato nei bambini e negli adolescenti con presenza o anamnesi di condizioni psichiatriche gravi (vedere paragrafo 4.3). Fra i bambini e gli adolescenti, trattati con interferone alfa-2b in associazione a ribavirina, ideazione suicidaria o tentativo di suicidio sono stati osservati più frequentemente in confronto ai pazienti adulti (2,4 % verso 1 %) durante il trattamento e durante i 6 mesi di follow-up dopo il trattamento. Come nei pazienti adulti, i bambini e gli adolescenti mostravano altri eventi avversi di tipo psichiatrico (ad esempio depressione, labilità emotiva e

sonnolenza).

Pazienti con uso/abuso di sostanze

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

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti)

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

Valutazione caso per caso del beneficio/rischio nei bambini

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

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

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

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

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

Ipersensibilità acuta

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

Sistema cardiovascolare

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

attentamente controllati. Nei pazienti con preesistenti anomalie cardiache si raccomandano controlli elettrocardiografici prima e nel corso del trattamento. Le aritmie cardiache (per lo più sopraventricolari), di solito rispondono alla terapia convenzionale ma possono richiedere l'interruzione della terapia con PegIntron. Non ci sono dati in bambini o adolescenti con anamnesi di malattia cardiaca.

Insufficienza epatica

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

Piressia

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

Idratazione

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

Alterazioni polmonari

Infiltrati polmonari, polmonite interstiziale e polmonite, occasionalmente con esito fatale, sono stati osservati raramente in pazienti trattati con interferone alfa. Ogni paziente che sviluppi piressia, tosse, dispnea o altri sintomi respiratori, deve essere sottoposto ad una radiografia del torace. Se la radiografia del torace evidenzia infiltrati polmonari o se si osserva evidenza di alterazione della funzionalità polmonare, il paziente deve essere monitorato strettamente e, se necessario, interrompere l'assunzione di interferone alfa. L'immediata interruzione della somministrazione di interferone alfa e il trattamento con corticosteroidi sembrano essere correlati alla risoluzione degli eventi avversi polmonari.

Malattie autoimmuni

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

In pazienti con epatite Cronica trattati con interferone sono stati riportati casi di sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Questa sindrome è un disturbo infiammatorio granulomatoso che colpisce gli occhi, il sistema uditivo, le meningi e la cute. Se si sospetta la sindrome di VKH, il trattamento antivirale deve essere interrotto e deve essere discussa una terapia corticosteroidica (vedere paragrafo 4.8).

Alterazioni oculari

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

Alterazioni tiroidee

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

Disturbi metabolici

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

Co-infezione HCV/HIV

Tossicità mitocondriale e acidosi lattica

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

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

I pazienti co-infettati con cirrosi avanzata sottoposti a terapia HAART possono presentare un maggior rischio di scompenso epatico e morte. L'aggiunta di un trattamento con interferone alfa da solo o in associazione a ribavirina può aumentare il rischio in questa tipologia di pazienti. Altri fattori basali nei pazienti co-infettati che possono essere associati ad un più alto rischio di scompenso epatico comprendono un trattamento con didanosina ed un'elevata concentrazione plasmatica di bilirubina. I pazienti co-infettati che ricevono sia una terapia antiretrovirale (ARV) sia un trattamento anti-epatite devono essere attentamente monitorati, valutando il loro punteggio Child-Pugh durante il trattamento. Se i pazienti progrediscono fino ad uno scompenso epatico, la terapia anti-epatite deve essere immediatamente sospesa e il trattamento antiretrovirale deve essere rivalutato.

Alterazioni ematologiche in pazienti co-infettati con HCV/HIV

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

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

Pazienti con bassa conta CD4

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

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

Co-infezione HCV/HBV

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

riattivazione sembra essere bassa.

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

Disturbi dentali e periodontali

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

Pazienti che ricevono trapianto d'organo

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

Altro

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

Esami di laboratorio

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

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

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

Monoterapia di mantenimento a lungo termine

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di PegIntron

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Telbivudina

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

Metadone

Nei pazienti con epatite C cronica in trattamento stabile di mantenimento con metadone e mai trattati con peginterferone alfa-2b, l'aggiunta di 1,5 microgrammi/kg alla settimana di PegIntron per via sottocutanea per quattro settimane, ha aumentato l'AUC di R-metadone di circa il 10% (9% IC per un rapporto stimato di AUC di 103 – 128 %). La rilevanza clinica di questi risultati non è conosciuta; tuttavia i pazienti devono essere monitorati per i segni e i sintomi di un aumentato effetto sedativo oltre a depressione respiratoria. Il rischio di un prolungamento dell'intervallo QTc deve essere preso in considerazione in particolare nei pazienti trattati con alte dosi di metadone.

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

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

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

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

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

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 48 ore

Calcolato da dati urinari raccolti in un intervallo di 24 ore

Medicinale non più autorizzato

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

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

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

Co-infezione da HCV/HIV

Analoghi nucleosidici

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

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

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili/contraccezione negli uomini e nelle donne

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

Terapia di associazione con ribavirina

Le pazienti o le partner di pazienti maschi che assumono PegIntron in associazione a ribavirina devono porre estrema attenzione nell'evitare la gravidanza. Le donne potenzialmente fertili devono utilizzare un contraccettivo efficace durante il trattamento e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. I pazienti di sesso maschile o le loro partner devono ricorrere ad un adeguato metodo contraccettivo durante il trattamento e per 7 mesi dopo la conclusione del trattamento (vedere RCP di ribavirina).

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso dell'interferone alfa-2b in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Interferone alfa-2b si è dimostrato induttore di aborto nei primati. Anche PegIntron potrebbe causare questo effetto.

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

Terapia di associazione con ribavirina

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

Allattamento

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Adulti

Tripla terapia

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Duplice terapia e monoterapia

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento sono state riportate negli adulti negli studi clinici o nel periodo successivo alla commercializzazione nei pazienti trattati con peginterferone alfa-2b, compresi PegIntron in monoterapia o PegIntron/ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 6** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

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

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

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

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

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate negli adulti

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

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

Gli eventi avversi cardiovascolari, per lo più aritmie, sono apparsi per lo più correlati con preesistente patologia cardiovascolare e precedente terapia con agenti cardiotossici (vedere paragrafo 4.4). È stata riportata raramente cardiomiopatia, che può essere reversibile dopo interruzione di interferone alfa, in pazienti senza precedenti esperienze di patologia cardiaca.

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

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

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

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Tossicità mitocondriale

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

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

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

Diminuzione dei linfociti CD4

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

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

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

Popolazione pediatrica

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

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

Tabella delle reazioni avverse

Nel corso dello studio clinico in pazienti bambini e adolescenti sono state riportate le seguenti reazioni avverse correlate al trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina. Queste reazioni sono elencate nella **Tabella 7** suddivise per classificazione per sistemi e organi e frequenza (molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

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

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

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

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

Descrizione di reazioni avverse selezionate nei bambini e negli adolescenti

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Gli interferoni esercitano le loro attività cellulari legandosi a specifici recettori di membrana situati sulla superficie cellulare. La dimostrazione di specie-specificità è stata ottenuta in studi relativi ad altri interferoni. Tuttavia alcune specie di scimmie, es. le scimmie Rhesus, sono sensibili alla stimolazione farmacodinamica dovuta ad esposizione ad interferoni umani di tipo 1.

Una volta legatosi alla membrana cellulare, l'interferone innesca una complessa sequenza di eventi intracellulari che includono l'induzione di alcuni enzimi. Si ritiene che tale processo sia, almeno in parte, responsabile delle varie risposte cellulari all'interferone, inclusa l'inibizione della replicazione virale nelle cellule infettate dal virus, la soppressione della proliferazione cellulare e alcune attività immunomodulanti quali l'aumento dell'attività fagocitaria dei macrofagi e l'aumento della citotossicità specifica dei linfociti per le cellule bersaglio. Ciascuna o tutte queste attività possono contribuire agli effetti terapeutici dell'interferone.

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

Effetti farmacodinamici

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

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

Efficacia e sicurezza cliniche – Adulti

Terapia triplice con PegIntron, ribavirina e boceprevir

Fare riferimento al RCP di boceprevir.

Monoterapia con PegIntron e terapia duplice con PegIntron e ribavirina

Pazienti mai trattati in precedenza

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

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

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

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

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

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

Tabella 8 Risposta virologica sostenuta (% pazienti HCV negativi)

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

P 1,5 PegIntron 1,5 microgrammi/kg

P 1,0 PegIntron 1,0 microgrammi/kg

P 0,5 PegIntron 0,5 microgrammi/kg

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

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

Genotipo HCV	Dose di ribavirina (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Tutti i genotipi	Tutte	54 %	47 %	47 %
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	41 %
Genotipo 1	Tutte	42 %	34 %	33 %
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotipo 1 ≤ 600.000 UI/ml	Tutte	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotipo 1 > 600.000 UI/ml	Tutte	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	29 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotipo 2/3	Tutte	82 %	80 %	79 %
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	86 %	80 %	80 %

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

	Negativo			Positivo		
	Nessuna risposta alla settimana di trattamento	Nessuna risposta sostenuta	Valore predittivo negativo	Risposta alla settimana di trattamento	Risposta sostenuta	Valore predittivo positivo
Genotipo 1*						
Alla settimana 4*** (n=950)						
HCV-RNA negativo	834	539	65 % (539/834)	116	107	92 % (107/116)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 1 log	220	210	95 % (210/220)	730	392	54 % (392/730)
Alla settimana 12*** (n=915)						
HCV-RNA negativo	508	433	85 % (433/508)	407	328	81 % (328/407)
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	506	205	N/A[†]	709	402	57 % (402/709)
Genotipi 2,3**						
Alla settimana 12 (n=215)						
HCV-RNA negativo o diminuzione della carica virale ≥ 2 log	2	1	50 % (1/2)	213	177	83 % (177/213)

*Genotipo 1 riceve il trattamento per 48 settimane

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

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

[†]Questi criteri sono stati utilizzati nel protocollo: se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto al basale è $< 2 \log_{10}$, i pazienti interrompono la terapia. Se alla settimana 12 l'HCV-RNA è positivo e la diminuzione rispetto

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

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

Pazienti co-infettati con HCV/HIV

Due studi sono stati condotti in pazienti co-infettati con HIV e HCV. La risposta al trattamento in entrambi questi studi è riportata nella **Tabella 13**. Lo Studio 1 (RIBAVIC; P01017) era randomizzato, multicentrico ed ha arruolato 412 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-infettati con HIV. I pazienti venivano randomizzati a ricevere PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) più ribavirina (800 mg/die) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800 mg/die) per 48 settimane, con un periodo di follow-up di 6 mesi. Lo Studio 2 (P02080) era randomizzato, condotto in un singolo centro ed ha arruolato 95 pazienti adulti non trattati in precedenza con epatite C cronica co-infettati con HIV. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere PegIntron (100 o 150 µg/settimana in base al peso) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso) o interferone alfa-2b (3 MUI TIW) più ribavirina (800-1.200 mg/die in base al peso). La durata della terapia è stata di 48 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi tranne per i pazienti infetti con genotipo 2 o 3 e carica virale < 800.000 UI/ml (Amplicor) che sono stati trattati per 24 settimane con un periodo di follow-up di 6 mesi.

Tabella 13 Risposta virologica sostenuta in base al genotipo dopo trattamento con PegIntron in associazione con ribavirina in pazienti co-infettati con HCV/HIV

	Studio 1 ¹			Studio 2 ²		
	PegIntron (1,5 µg/kg/settimana) + ribavirina (800 mg)	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800 mg)	Valore di p ^a	PegIntron (100 o 150 µg/settimana) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Interferone alfa-2b (3 MUI TIW) + ribavirina (800-1.200 mg) ^d	Valore di p ^b
Tutti	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipo 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/125)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipo 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

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

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

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

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

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

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

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

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

Ritratamento con PegIntron/ribavirina dei fallimenti di un precedente trattamento

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

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

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

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

	Pazienti con HCV-RNA non rilevabile alla settimana 12 di trattamento e SVR nel ritrattamento				Intera popolazione*
	interferone alfa/ribavirina		peginterferone alfa/ribavirina		
	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% risposta alla settimana 12 (n/N)	% SVR (n/N) 99% CI	% SVR (n/N) 99% CI
Tutti i pazienti	38,6 (549/1.423)	59,4 (326/549) 54,0, 64,8	31,5 (272/863)	50,4 (137/272) 42,6, 58,2	21,7 (497/2.293) 19,5, 23,9
Precedente risposta					
Recidiva	67,7 (203/300)	59,6 (121/203) 50,7, 68,5	58,1 (200/344)	52,5 (105/200) 43,4, 61,6	37,7 (243/645) 32,8, 42,6
Genotipo 1/4	59,7 (129/216)	51,2 (66/129) 39,8, 62,5	48,6 (122/251)	44,3 (54/122) 32,7, 55,8	28,6 (134/468) 23,3, 34,0
Genotipo 2/3	88,9 (72/81)	73,6 (53/72) (60,2, 87,0)	83,7 (77/92)	64,9 (50/77) 50,9, 78,9	61,3 (106/173) 51,7, 70,8
NR	28,6 (258/903)	57,0 (147/258) 45,0, 64,9	12,4 (59/476)	44,1 (26/59) 27,4, 60,7	13,6 (188/1.385) 11,2, 15,9
Genotipo 1/4	23,0 (182/790)	51,6 (94/182) 42,1, 61,2	9,9 (44/446)	38,6 (17/44) 19,7, 57,5	9,9 (123/1.242) 7,7, 12,1
Genotipo 2/3	67,9 (71/104)	70,3 (52/74) 56,6, 84,0	53,6 (15/28)	60,0 (9/15) 27,4, 92,6	46,0 (63/137) 35,0, 57,0
Genotipo					
1	30,5 (343/1.135)	51,3 (176/343) 44,4, 58,3	23,0 (162/704)	42,6 (69/162) 32,6, 52,6	14,6 (270/1.846) 12,5, 16,7
2/3	77,1 (185/240)	73,0 (135/185) 64,6, 81,4	75,6 (96/127)	63,5 (61/96) 50,9, 76,2	55,3 (203/367) 48,6, 62,0
4	42,5 (17/40)	70,6 (12/17) 42,1, 99,1	44,4 (12/27)	50,0 (6/12) 12,8, 87,2	28,4 (19/67) 14,2, 42,5
Punteggio METAVIR della fibrosi					
F2	46,0 (193/420)	66,8 (129/193) 58,1, 75,6	33,6 (78/232)	57,7 (45/78) 43,3, 72,1	29,2 (191/653) 24,7, 33,8
F3	38,0 (163/429)	62,6 (102/163) 52,8, 72,3	32,4 (78/241)	51,3 (40/78) 36,7, 65,9	21,9 (147/672) 17,8, 26,0
F4	33,6 (192/572)	49,5 (95/192) 40,2, 58,8	29,7 (116/390)	44,8 (52/116) 32,9, 56,7	16,5 (159/966) 13,4, 19,5
Carica virale al basale					

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

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

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

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

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

Dati di efficacia a lungo termine - Adulti

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

La stima Kaplan-Meier per la risposta sostenuta continua per i 5 anni per tutti i pazienti è stata del 99 % (IC 95 %: 98-100 %). La risposta virologica sostenuta (SVR) dopo trattamento dell'epatite C cronica con PegIntron (con o senza ribavirina) risulta in una eliminazione del virus a lungo termine che porta alla risoluzione dell'infezione epatica ed alla 'guarigione' clinica dall'epatite C cronica. Tuttavia, ciò non preclude il verificarsi di eventi epatici in pazienti con cirrosi (compreso epatocarcinoma).

Efficacia e sicurezza cliniche – popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti da 3 a 17 anni di età con epatite C cronica compensata e livelli rilevabili di HCV-RNA sono stati arruolati in uno studio multicentrico e hanno ricevuto ribavirina 15 mg/kg al giorno più PegIntron 60 µg /m² 1 volta alla settimana per 24 o 48 settimane, in base al genotipo HCV e alla carica virale al basale. Tutti i pazienti sono stati seguiti per 24 settimane dopo la fine del trattamento. Un totale di 107 pazienti ha ricevuto il trattamento, di questi il 52 % erano femmine, 89 % caucasici, 67 % con genotipo HCV 1 e 63 % < 12 anni di età. La popolazione arruolata consisteva prevalentemente di bambini con epatite C da lieve a moderata. A causa della mancanza di dati in bambini con grave progressione della malattia e dei potenziali effetti indesiderati, in questa popolazione deve essere attentamente valutato il rapporto beneficio/rischio dell'associazione di PegIntron e ribavirina (vedere paragrafi 4.1, 4.4 e 4.8). I risultati degli studi vengono riassunti nella **Tabella 15**.

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

n = 107

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

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

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

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

Dati di efficacia a lungo termine - Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

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

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

L'emivita media (t_{1/2}) di eliminazione di PegIntron è di circa 40 ore (13,3 ore), con una clearance apparente di 23,0 ml/h/kg. I meccanismi coinvolti nella clearance degli interferoni nell'uomo non sono ancora stati completamente chiariti. Tuttavia l'eliminazione renale può influire in misura minore (circa per il 30%) sulla clearance apparente di PegIntron.

Danno renale

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

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

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

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

Compromissione epatica

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

Anziani (età ≥ 65 anni)

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

Popolazione pediatrica

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

Fattori neutralizzanti l'interferone

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

Trasferimento nel liquido seminale

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

PegIntron

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

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

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

PegIntron più ribavirina

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere

Sodio fosfato dibasico anidro
Sodio fosfato monobasico diidrato
Saccarosio
Polisorbato 80

Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Prima della ricostituzione

3 anni.

Dopo ricostituzione

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

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

PegIntron è fornito come:

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

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Come per tutti i medicinali per uso parenterale, la soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente prima della somministrazione. La soluzione ricostituita deve essere limpida ed incolore. In presenza di cambiamento di colore o particelle, la soluzione ricostituita non deve essere usata. Una volta somministrata la dose, PegIntron penna preriempita e la soluzione non utilizzata contenuta in essa devono essere smaltite in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

EU/1/00/131/031

EU/1/00/131/032

EU/1/00/131/034

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

EU/1/00/131/035

EU/1/00/131/036

EU/1/00/131/038

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

EU/1/00/131/039

EU/1/00/131/040

EU/1/00/131/042

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

EU/1/00/131/043

EU/1/00/131/044

EU/1/00/131/046

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

EU/1/00/131/047

EU/1/00/131/048

EU/1/00/131/050

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 maggio 2000

Data del rinnovo più recente: 25 maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

SP Labo N.V.
Industriepark 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

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

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Medicinale non più autorizzato

**ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOLIO ILLUSTRATIVO**

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola 50 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2b

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

Un flaconcino di polvere contiene 50 microgrammi di peginterferone alfa-2b e fornisce 50 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Una fiala di solvente contiene 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente
12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
50 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E/VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/001 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente)
EU/1/00/131/002 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente)
EU/1/00/131/003 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente)
EU/1/00/131/004 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/005 (6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente)
EU/1/00/131/026 (12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 50 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

PegIntron 50 microgrammi - flaconcino di polvere

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

PegIntron 50 microgrammi polvere per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME e UNITÀ

50 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola 80 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2b

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

Un flaconcino di polvere contiene 80 microgrammi di peginterferone alfa-2b e fornisce 80 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrate, saccarosio e polisorbato 80. Una fiala di solvente contiene 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente
12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
80 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/006 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente)
EU/1/00/131/007 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente)
EU/1/00/131/008 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente)
EU/1/00/131/009 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/010 (6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente)
EU/1/00/131/027 (12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 80 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

Medicinale non più autorizzato

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

PegIntron 80 microgrammi - flaconcino di polvere

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

PegIntron 80 microgrammi polvere per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME o UNITÀ

80 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola 100 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2b

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

Un flaconcino di polvere contiene 100 microgrammi di peginterferone alfa-2b e fornisce 100 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Una fiala di solvente contiene 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente
12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
100 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E/VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/011 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente)

EU/1/00/131/012 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente)

EU/1/00/131/013 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente)

EU/1/00/131/014 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti)

EU/1/00/131/015 (6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente)

EU/1/00/131/028 (12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 100 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

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

PegIntron 100 microgrammi - flaconcino di polvere

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

PegIntron 100 microgrammi polvere per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME e UNITÀ

100 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola 120 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2b

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

Un flaconcino di polvere contiene 120 microgrammi di peginterferone alfa-2b e fornisce 120 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Una fiala di solvente contiene 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente
12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
120 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E/VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/016 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente)

EU/1/00/131/017 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente)

EU/1/00/131/018 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente)

EU/1/00/131/019 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti)

EU/1/00/131/020 (6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente)

EU/1/00/131/029 (12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 120 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

PegIntron 120 microgrammi - flaconcino di polvere

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

PegIntron 120 microgrammi polvere per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME e UNITÀ

120 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Scatola 150 microgrammi

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2b

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

Un flaconcino di polvere contiene 150 microgrammi di peginterferone alfa-2b e fornisce 150 microgrammi/0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Una fiala di solvente contiene 0,7 ml di acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente
1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente
4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente
12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti
150 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E/VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

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

Dopo il prelievo della dose, la soluzione restante deve essere eliminata.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/021 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente)

EU/1/00/131/022 (1 flaconcino di polvere, 1 fiala di solvente, 1 siringa per iniezione, 2 aghi per iniezione e 1 tampone detergente)

EU/1/00/131/023 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente)

EU/1/00/131/024 (4 flaconcini di polvere, 4 fiale di solvente, 4 siringhe per iniezione, 8 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti)

EU/1/00/131/025 (6 flaconcini di polvere, 6 fiale di solvente)

EU/1/00/131/030 (12 flaconcini di polvere, 12 fiale di solvente, 12 siringhe per iniezione, 24 aghi per iniezione e 12 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO**

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 150 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:

SN:

NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

PegIntron 150 microgrammi - flaconcino di polvere

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

PegIntron 150 microgrammi polvere per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME e UNITÀ

150 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

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

PegIntron - fiala di solvente

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

Solvente per PegIntron
Acqua per preparazioni iniettabili

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITA'

0,7 ml

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
peginterferone alfa-2b

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

Una penna preriempita contiene una quantità sufficiente di peginterferone alfa-2b per fornire 50 microgrammi in 0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna (CLEARCLICK), 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti
4 penne (CLEARCLICK), 4 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
12 penne (CLEARCLICK), 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
50 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

Dopo iniezione della dose, eliminare la penna in un appropriato contenitore.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/031 (1 penna, 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/032 (4 penne, 4 aghi per iniezione e 8 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/034 (12 penne, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

PegIntron 50 mcg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

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

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

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Penna (CLEARCLICK)

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
peginterferone alfa-2b

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

Una penna preriempita contiene una quantità sufficiente di peginterferone alfa-2b per fornire 80 microgrammi in 0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrate, saccarosio e polisorbato 80. Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna (CLEARCLICK), 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti
4 penne (CLEARCLICK), 4 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
12 penne (CLEARCLICK), 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
80 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

Dopo iniezione della dose, eliminare la penna in un appropriato contenitore.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/035 (1 penna, 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/036 (4 penne, 4 aghi per iniezione e 8 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/038 (12 penne, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 80 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

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

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

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

80 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Penna (CLEARCLICK)

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
peginterferone alfa-2b

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

Una penna preriempita contiene una quantità sufficiente di peginterferone alfa-2b per fornire 100 microgrammi in 0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna (CLEARCLICK), 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti
4 penne (CLEARCLICK), 4 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
12 penne (CLEARCLICK), 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
100 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

Dopo iniezione della dose, eliminare la penna in un appropriato contenitore.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/039 (1 penna, 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/040 (4 penne, 4 aghi per iniezione e 8 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/042 (12 penne, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 100 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

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

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

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Penna (CLEARCLICK)

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
peginterferone alfa-2b

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

Una penna preriempita contiene una quantità sufficiente di peginterferone alfa-2b per fornire 120 microgrammi in 0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna (CLEARCLICK), 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti
4 penne (CLEARCLICK), 4 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
12 penne (CLEARCLICK), 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
120 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

Dopo iniezione della dose, eliminare la penna in un appropriato contenitore.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/043 (1 penna, 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/044 (4 penne, 4 aghi per iniezione e 8 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/046 (12 penne, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 120 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

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

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

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

120 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Penna (CLEARCLICK)

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
peginterferone alfa-2b

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

Una penna preriempita contiene una quantità sufficiente di peginterferone alfa-2b per fornire 150 microgrammi in 0,5 ml di peginterferone alfa-2b quando ricostituito come raccomandato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: sodio fosfato dibasico anidro, sodio fosfato monobasico diidrato, saccarosio e polisorbato 80. Solvente: acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
1 penna (CLEARCLICK), 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti
4 penne (CLEARCLICK), 4 aghi per iniezione e 4 tamponi detergenti
12 penne (CLEARCLICK), 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti
150 microgrammi/0,5 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso sottocutaneo
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

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) SPECIALE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

Dopo ricostituzione, utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero. Non congelare.

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

Dopo iniezione della dose, eliminare la penna in un appropriato contenitore.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/00/131/047 (1 penna, 1 ago per iniezione e 2 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/048 (4 penne, 4 aghi per iniezione e 8 tamponi detergenti)
EU/1/00/131/050 (12 penne, 12 aghi per iniezione e 24 tamponi detergenti)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

PegIntron 150 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

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

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

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per preparazione iniettabile
peginterferone alfa-2b
S.C.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

150 mcg/0,5 ml

6. ALTRO

Penna (CLEARCLICK)

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile
peginterferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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 o al farmacista.
- 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 o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è PegIntron e a cosa serve

Il principio attivo di questo medicinale è una proteina chiamata peginterferone alfa-2b, che appartiene alla classe dei medicinali denominati interferoni. Gli interferoni sono prodotti dal sistema immunitario del suo corpo per aiutarla a combattere le infezioni e le malattie gravi. Questo medicinale viene iniettato nel suo corpo per collaborare con il suo sistema immunitario. Questo medicinale è utilizzato per il trattamento dell'epatite C cronica, un'infezione virale del fegato.

Adulti

L'associazione di questo medicinale, ribavirina e boceprevir, è raccomandata per l'uso per alcuni tipi di infezione da virus dell'epatite C cronica (chiamata anche infezione da HCV) in adulti di età uguale e superiore a 18 anni. Può essere usato in adulti che non siano stati precedentemente trattati per infezione da HCV o che hanno precedentemente usato medicinali chiamati interferoni e interferoni pegilati.

L'associazione di questo medicinale e ribavirina è raccomandata per gli adulti di età uguale e superiore a 18 anni che non siano stati precedentemente trattati con questi medicinali. Ciò include anche gli adulti infetti da HIV (virus da immunodeficienza umana) clinicamente stabile. L'associazione può anche essere utilizzata per il trattamento di adulti in cui il trattamento con interferone alfa o peginterferone alfa in combinazione con ribavirina o interferone alfa da solo è risultato inefficace.

Se ha una condizione di salute che potrebbe causarle problemi con l'utilizzo di ribavirina o se ha già avuto problemi assumendola, il medico potrebbe prescriverle questo medicinale da solo.

Si rivolga al medico o al farmacista se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale è utilizzato in associazione con ribavirina in bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti che non sono mai stati trattati in precedenza per l'epatite C cronica.

2. Cosa deve sapere prima di usare PegIntron

Non usi PegIntron

Deve **informare il medico** prima di iniziare il trattamento se lei o il bambino di cui si prende cura:

- è **allergico** a peginterferone alfa-2b o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- È **allergico** ad un interferone.
- Ha avuto gravi **problemi al cuore**.
- Ha una **malattia al cuore** che non è stata ben controllata durante gli ultimi 6 mesi.
- Ha condizioni cliniche gravi che la rendono molto debole.
- Ha un'epatite autoimmune o qualsiasi altro problema legato al suo **sistema immunitario**.
- Sta assumendo medicinali che sopprimono (indeboliscono) il suo sistema immunitario.
- Ha **disturbi al fegato** avanzati e non controllati (diversi dall'epatite C).
- Ha una **malattia della tiroide** non ben controllata con medicinali.
- Ha l'**epilessia**, una condizione che causa convulsioni (attacchi o "crisi").
- È trattato con **telbivudina** (vedere paragrafo "Altri medicinali e PegIntron").

Non deve utilizzare PegIntron se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate riguarda lei o il bambino di cui si prende cura.

Inoltre, bambini e adolescenti **non devono utilizzare** questo medicinale se hanno avuto **gravi problemi nervosi o mentali**, quali **depressione grave** o **pensieri di suicidio**.

Si ricordi: Legga il paragrafo "Non assumere" del Foglio Illustrativo di **ribavirina** e **boceprevir** prima di utilizzarli in associazione con questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Contatti immediatamente il medico in caso di reazioni allergiche gravi (come difficoltà respiratoria, sibilo respiratorio o orticaria).

Si rivolga al medico prima di assumere questo medicinale se lei o il bambino di cui si prende cura:

- Ha avuto gravi **disturbi nervosi o mentali**, o ha una **storia di abuso di sostanze** (per es., alcol o medicinali). L'uso di questo medicinale non è permesso in bambini e adolescenti con presenza o storia di condizioni psichiatriche gravi (vedere sopra paragrafo "Non usi PegIntron").
- È in trattamento per una **malattia mentale** o ha ricevuto in passato un trattamento per qualsiasi altro disturbo nervoso o mentale, compresa **depressione** (come sentirsi malinconico, depresso) o **comportamento suicida o omicida** (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Ha mai avuto un **attacco di cuore** o un **problema cardiaco**.
- Ha una **malattia renale**, il medico le prescriverà una dose più bassa rispetto a quella abituale e controllerà regolarmente durante il trattamento i suoi valori sanguigni di funzionalità renale. Se questo medicinale è utilizzato in associazione a ribavirina, il medico deve controllare lei o il bambino del quale si prende cura più attentamente per verificare una diminuzione del numero dei globuli rossi.
- Ha **cirrosi** o altri **problemi al fegato** (diversi dall'epatite C).
- Sviluppa sintomi associati al **raffreddore** o ad altra infezione respiratoria, come **febbre, tosse**, o qualsiasi **difficoltà respiratoria**.
- È **diabetico** o ha la **pressione alta**, il medico può suggerire a lei o al bambino di cui si prende cura una visita oculistica.
- Ha sofferto di una qualsiasi grave **malattia che alterava la respirazione** o il **sangue**.
- Ha patologie della pelle, **psoriasi** o **sarcoidosi**, che possono peggiorare mentre sta utilizzando questo medicinale.
- Sta programmando una **gravidanza**, parli con il medico prima di iniziare ad usare questo medicinale.
- Ha ricevuto un **trapianto d'organo**, di reni o di fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di parlarne con il medico.
- Se è in trattamento anche per **HIV** (vedere il paragrafo "Altri medicinali e PegIntron").
- Ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il medico potrebbe

decidere di controllarla più strettamente.

Si ricordi: Legga il paragrafo “Avvertenze e precauzioni” del Foglio Illustrativo di **ribavirina** prima di utilizzarla in associazione con questo medicinale.

Problemi ai denti e alla bocca sono stati riportati in pazienti trattati con questo medicinale in associazione con ribavirina. Si può sviluppare la **gingivite**, che potrebbe portare alla perdita dei denti. Potrebbe sviluppare una **secchezza della bocca** o **vomito**, i quali potrebbero entrambi danneggiare i denti. È importante lavarsi i denti a fondo due volte al giorno, risciacquarsi la bocca se vomita e sottoporsi a regolari controlli dentistici.

Durante il trattamento, alcuni pazienti possono avere **problemi agli occhi** o perdita della vista in rari casi. Il medico deve effettuare una visita oculistica prima di iniziare il trattamento. In caso di qualsiasi cambiamento nella visione, è necessario informare il medico ed effettuare una visita oculistica tempestiva e completa. Se ha una condizione medica che può causare futuri problemi agli occhi (ad esempio diabete o pressione alta), deve sottoporsi a visite oculistiche regolari durante la terapia. Se il disturbo all'occhio si aggrava o se sviluppa nuovi problemi agli occhi, il trattamento deve essere sospeso.

In corso di trattamento con PegIntron, il medico può consigliarle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Il medico può richiederle degli esami del sangue prima di iniziare la terapia e durante il trattamento per essere sicuro che la terapia che sta assumendo sia sicura ed efficace.

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di questo medicinale non è raccomandato in pazienti di età inferiore ai 3 anni.

Altri medicinali e PegIntron

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino del quale si prende cura:

- sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale o vitamine/integratori alimentari, compresi quelli senza prescrizione medica.
- È infetto sia dal **Virus dell'Immunità Deficienza Umana** (HIV-positivo) che dal **Virus dell'Epatite C** (HCV) ed è in trattamento con medicinale(i) anti-HIV [inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI), e/o terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART)]. Il medico terrà sotto controllo i segni e i sintomi di queste condizioni.
 - L'assunzione di questo medicinale in associazione con ribavirina e un medicinale(i) anti-HIV può aumentare il rischio di sviluppare acidosi lattica, insufficienza della funzionalità del fegato, e anomalie del sangue: riduzione del numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine. I pazienti affetti da malattia del fegato in stadio avanzato che ricevono una terapia HAART possono aumentare il rischio di peggiorare la funzionalità del fegato, perciò l'aggiunta del trattamento con questo medicinale da solo o in associazione con ribavirina può aumentare il loro rischio.
 - Con **zidovudina** o **stavudina**, non è certo se ribavirina alteri il meccanismo di azione di questi medicinali. Pertanto il suo sangue sarà controllato regolarmente per accertare che l'infezione da HIV non peggiori. Se dovesse peggiorare, il medico deciderà se modificare o meno il suo trattamento con ribavirina. Inoltre, i pazienti che ricevono la terapia di associazione di questo medicinale e ribavirina e **zidovudina** potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi). Pertanto l'uso di zidovudina con la terapia di associazione di questo medicinale e ribavirina non è raccomandato.

Si ricordi: Legga il paragrafo “Altri medicinali” del Foglio Illustrativo di **ribavirina** prima di utilizzarla in associazione con questo medicinale.

- Sta assumendo **telbivudina**. Se sta assumendo **telbivudina** con questo medicinale o con un qualsiasi tipo di medicinale a base di interferone iniettabile, il rischio che possa sviluppare una neuropatia periferica (intorpidimento, formicolio e/o sensazioni di bruciore alle braccia e/o alle gambe) è più alto. Questi eventi possono essere anche più gravi. Pertanto, non deve assumere questo medicinale contemporaneamente alla telbivudina.

Gravidanza e allattamento

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.

Gravidanza

In studi su animali gravidi, in alcuni casi gli interferoni hanno causato aborto. L'effetto di questo medicinale sugli esseri umani in gravidanza non è noto. Le ragazze o le donne potenzialmente in età fertile devono utilizzare degli efficaci sistemi per il controllo delle nascite durante il trattamento con questo medicinale.

La ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato. Pertanto lei e il suo partner dovete prendere **precauzioni particolari** nei rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:

- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile che sta assumendo ribavirina: prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei deve utilizzare un efficace sistema per il controllo delle nascite durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Deve discutere di questo argomento con il medico.
- Se è un **uomo** che sta prendendo ribavirina: non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non **usi un preservativo**. Se la sua partner non è in stato di gravidanza, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Lei o la sua partner dovete utilizzare un efficace sistema per il controllo delle nascite durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Deve discutere di questo argomento con il medico.

Allattamento

Non è noto se questo medicinale sia presente nel latte materno. Pertanto, non deve **allattare** se sta assumendo questo medicinale. Chiedi consiglio al medico.

Si ricordi: Legga il paragrafo "Gravidanza e allattamento" del Foglio Illustrativo di **ribavirina** prima di utilizzarla in associazione con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o non azioni strumenti o macchinari se si sente stanco, assonnato o confuso durante il trattamento con questo medicinale.

PegIntron contiene saccarosio

Questo medicinale contiene saccarosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

3. Come usare PegIntron

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

Informazioni generali sull'assunzione di questo medicinale

Il medico ha determinato il corretto dosaggio di questo medicinale destinato a lei o al bambino di cui si prende cura basandosi sul peso. Se necessario, il dosaggio può essere cambiato durante il trattamento.

Questo medicinale è formulato per l'uso sottocutaneo. Ciò significa che viene iniettato con un ago corto per iniezione nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se si autosomministra il medicinale, le verrà

insegnato come preparare e praticare l'iniezione. **Sono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea alla fine di questo foglio illustrativo (vedere il paragrafo "Come autosomministrarsi PegIntron").**

L'acqua per iniezioni e la polvere di PegIntron sono forniti in fiale separate. Prepari la dose aggiungendo l'acqua per iniezioni alla polvere di PegIntron poco prima dell'iniezione e la usi immediatamente. Prima della somministrazione controlli con cura la soluzione ricostituita. La soluzione deve essere limpida e incolore. Non utilizzi la soluzione se è scolorita (cambiamento di colore rispetto all'originale) o se ci sono particelle nella soluzione. Dopo la somministrazione elimini tutta la soluzione restante nel flaconcino. Per le istruzioni relative allo smaltimento, vedere paragrafo 5 "Come conservare PegIntron".

Inietti questo medicinale una volta alla settimana nello stesso giorno. L'effettuazione dell'iniezione sempre alla stessa ora del giorno prescelto ogni settimana la aiuterà a non dimenticarsene.

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata e la assuma per il periodo prescritto.

Se il medico prescrive questo medicinale con ribavirina o con ribavirina e boceprevir, legga i Fogli Illustrativi di ribavirina e boceprevir prima di iniziare la terapia di associazione.

Uso negli adulti - PegIntron in terapia di associazione

Quando somministrato con ribavirina capsule, la dose di questo medicinale solitamente utilizzata è di 1,5 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana. Se ha una malattia renale, la dose può essere inferiore a seconda della sua funzionalità renale.

Uso negli adulti - PegIntron in monosomministrazione

Questo medicinale, quando dato da solo, solitamente è somministrato alla dose di 0,5 o 1,0 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana, da 6 mesi a 1 anno. Se ha una malattia renale, la dose può essere più bassa in base alla sua funzionalità renale. Il medico determinerà la dose corretta per lei.

Uso in bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

PegIntron sarà somministrato in associazione con ribavirina. La dose di PegIntron è determinata sulla base di un calcolo che tiene in considerazione sia l'altezza che il peso. Il medico determinerà la dose corretta per lei o per il bambino del quale si prende cura. La durata del trattamento è fino ad 1 anno sulla base del giudizio del medico per lei o per il bambino del quale si prende cura.

Tutti i pazienti

Se si somministra questo medicinale da solo, si accerti che la dose che le ha prescritto il medico sia chiaramente identificabile sulla confezione del medicinale che riceve.

Se usa più PegIntron di quanto deve

Lo comunichi al suo medico o operatore sanitario o al medico o operatore sanitario del bambino di cui si prende cura non appena possibile.

Se dimentica di prendere PegIntron

Assuma/somministri la dose di questo medicinale non appena se ne ricorda, ma soltanto se entro 1 – 2 giorni dopo la dose dimenticata. Se è molto vicina la prossima iniezione, non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata, ma continui il trattamento come di consueto.

Se non è sicuro, contatti il medico o il farmacista o il medico o il farmacista del bambino di cui si prende cura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone

li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possono verificarsi, nel caso potrebbero rendersi necessarie delle cure mediche. Quando questo medicinale è somministrato da solo, alcuni di questi effetti si verificano con minore probabilità e alcuni non si sono mai verificati.

Sintomatologia psichiatrica e sistema nervoso centrale:

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con questo medicinale da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di minaccia alla vita degli altri, pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Cerchi un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Chiedi a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

I bambini e gli adolescenti sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con questo medicinale e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento di un bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

Durante il trattamento di un anno con questo medicinale in associazione con ribavirina, alcuni bambini e adolescenti non sono cresciuti o non hanno raggiunto il peso aspettato. Dopo aver completato il trattamento, alcuni bambini non hanno raggiunto l'altezza prevista entro 1-5,5 anni.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno dei seguenti effetti indesiderati gravi durante il trattamento:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- problemi nel respirare (compreso respiro corto),
- sensazione di depressione,
- difficoltà a dormire, a pensare o concentrarsi, capogiro,
- forte dolore allo stomaco o crampi,
- febbre o brividi che insorgono dopo alcune settimane di trattamento,
- muscoli doloranti o infiammati (a volte gravemente).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- dolore al torace, cambiamenti nel battito del cuore,
- confusione,
- difficoltà a restare in piedi, sensazione di torpore o formicolio,
- dolore alla parte bassa o laterale della schiena, difficoltà o incapacità ad urinare,
- problemi agli occhi o alla vista o all'udito,
- grave o doloroso arrossamento della pelle o delle membrane mucose,
- forte sanguinamento dal naso, dalle gengive o da qualsiasi altra parte del corpo.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- volontà di fare del male a se stessi,
- allucinazioni.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- convulsioni ("crisi convulsive"),
- sangue o coaguli nelle feci (o feci nere, con la consistenza del catrame).

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- volontà di fare del male ad altri.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati **negli adulti** comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- sensazione di depressione, irritabilità, difficoltà a dormire o riposare, sensazione di ansia o nervosismo, difficoltà a concentrarsi, cambiamenti dell'umore,
- mal di testa, vertigini, sensazione di stanchezza, tremori, febbre, sintomi da influenza, infezioni da virus, debolezza,
- difficoltà respiratoria, faringite (mal di gola), tosse,
- dolore allo stomaco, vomito, nausea, diarrea, perdita dell'appetito, perdita di peso, bocca secca,
- perdita di capelli, prurito, pelle secca, eruzione cutanea, irritazione o rossore al sito di iniezione (e raramente, danni alla pelle),
- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare affaticamento, respiro corto, vertigini), diminuzione di alcuni globuli bianchi (che la rende più suscettibile alle diverse infezioni),
- dolori alle articolazioni e ai muscoli, dolori muscolari e ossei.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- diminuzione delle cellule della coagulazione del sangue chiamate piastrine, che può dar luogo a facili lividi e sanguinamento spontaneo, eccesso di acido urico nel sangue (come nella gotta), diminuzione dei livelli di calcio nel sangue,
- diminuzione dell'attività della ghiandola tiroidea (che può far sentire stanchi, depressi, con aumentata sensibilità al freddo e altri sintomi), aumento dell'attività della ghiandola tiroidea (che può causare nervosismo, intolleranza al calore e eccessiva sudorazione, perdita di peso, palpitazioni, tremori), ingrossamento delle ghiandole (linfonodi ingrossati), sete,
- cambiamento del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), agitazione, nervosismo, sonnolenza, disturbi del sonno, sogni insoliti, mancanza di interesse per le attività, mancanza di interesse per il sesso, problemi erettili, aumento dell'appetito, confusione, tremore delle mani, diminuzione del coordinamento, vertigini (sensazione di capogiro), intorpidimento, dolore o sensazione di formicolio, aumentata o diminuita sensibilità al tatto, muscoli tesi, dolore agli arti, artrite, micruria, aumento della sudorazione,
- dolore o infezione agli occhi, visione offuscata, occhi secchi o lacrimanti, cambiamenti dell'udito/perdita dell'udito, ronzii nelle orecchie,
- sinusite, infezioni respiratorie, naso chiuso o gocciolante, difficoltà a parlare, sangue dal naso, herpes labiale (herpes simplex), infezioni fungine o batteriche, infezioni dell'orecchio/mal d'orecchie,
- indigestione (disturbi di stomaco), bruciore di stomaco, arrossamento o vescicole in bocca, sensazione di bruciore alla lingua, arrossamento o sanguinamento delle gengive, costipazione, gas intestinali (flatulenza), gonfiore, emorroidi, dolore alla lingua, alterazioni del gusto, problemi ai denti e eccessiva perdita di liquidi corporei, ingrossamento del fegato,
- psoriasi, sensibilità alla luce solare, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, arrossamenti della pelle o disturbi della pelle, viso gonfio, mani o piedi gonfi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibili lesioni essudative), acne, onicomicosi, anomalie del tessuto pilifero, problemi alle unghie, dolore al sito di iniezione,
- periodo mestruale difficile, irregolare o senza ciclo, periodo mestruale abbondante e prolungato, periodo anormale, problema che colpisce l'ovaio o la vagina, dolore al seno, problemi sessuali, irritazione della prostata, aumentato bisogno di urinare,
- dolore toracico, dolore alla parte destra delle costole, malessere, pressione sanguigna alta o bassa, sensazione di svenimento, vampate, palpitazioni (battito del cuore percepito), battito del cuore accelerato.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- suicidio, tentato suicidio, pensieri di minaccia alla propria vita, attacchi di panico, delusioni, allucinazioni,
- reazioni di ipersensibilità al medicinale, attacco cardiaco, infiammazione del pancreas, dolore alle ossa e diabete mellito,
- essudati molli (depositi bianchi sulla retina).

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- chetoacidosi diabetica (emergenza medica dovuta ad un accumulo di corpi chetonici nel sangue come conseguenza di diabete non controllato),
- crisi convulsive (convulsioni) e disturbi bipolari (disturbi del tono dell'umore caratterizzati da episodi alternati di tristezza ed eccitazione),
- problemi agli occhi inclusa modifica della visione, danni alla retina, occlusione dell'arteria retinica, infiammazione del nervo ottico, gonfiore degli occhi,
- insufficienza cardiaca congestizia, ritmo cardiaco anormale, pericardite (infiammazione del rivestimento del cuore), infiammazione e degenerazione del tessuto muscolare e dei nervi periferici, problemi renali,
- sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- anemia aplastica, ictus (eventi cerebrovascolari), necrolisi tossica epidermica/sindrome di Stevens Johnson/eritema multiforme (una serie di eruzioni cutanee di varia gravità, compreso decesso che può essere associato a vesciche in bocca, nel naso, negli occhi e in altre mucose ed a necrosi della zona di pelle interessata),
- molto raramente si è verificata perdita di coscienza con gli interferoni alfa, soprattutto in pazienti anziani trattati ad alte dosi.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- aplasia delle cellule della serie rossa (si verifica quando l'organismo interrompe o riduce la produzione di globuli rossi). Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia,
- paralisi facciale (debolezza e cedimento di un lato del volto), gravi reazioni allergiche come angioedema (una malattia allergica della pelle caratterizzata da chiazze di gonfiore circoscritto che coinvolge la pelle e i suoi strati sottocutanei, le membrane mucose e qualche volta gli organi interni), mania (entusiasmo eccessivo o irragionevole), versamento pericardico (una raccolta di fluido che si sviluppa tra il pericardio (rivestimento del cuore) e il cuore stesso), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale), alterazione del colore della lingua,
- pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- fibrosi polmonare (cicatizzazione dei polmoni),
- 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 PegIntron,
- riattivazione dell'epatite B in pazienti con co-infezione da HCV/HBV (ricomparsa dell'epatite B).

Se è un **paziente adulto HCV/HIV coinfectato e sta ricevendo una HAART**, l'aggiunta di questo medicinale e ribavirina può aumentare il rischio di acidosi lattica, insufficienza epatica (scarsa funzionalità del fegato), e lo sviluppo di anomalie del sangue (diminuzione del numero dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno, di alcuni globuli bianchi che combattono le infezioni, delle cellule che coagulano il sangue dette piastrine).

I seguenti altri effetti indesiderati (non menzionati sopra) si sono verificati con la terapia di associazione di questo medicinale e ribavirina capsule in pazienti (adulti) HCV/HIV co-infettati che ricevono una HAART:

- candidiasi orale (mughetto alla bocca),
- insufficienza del metabolismo dei grassi,
- diminuzione dei linfociti CD4,

- diminuzione dell'appetito,
- dolore alla schiena,
- epatite,
- dolore agli arti,
- e diverse alterazioni dei valori sanguigni di laboratorio.

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

I seguenti effetti indesiderati si sono verificati **in bambini e adolescenti**:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- perdita di appetito, capogiri, mal di testa, vomito, nausea, mal di stomaco,
- perdita di capelli, pelle secca, dolore alle articolazioni e ai muscoli, arrossamento al sito di iniezione,
- sensazione di irritabilità, sensazione di stanchezza, malessere, dolore, brividi, febbre, sintomi simil-influenzali, debolezza, diminuzione del tasso di crescita (altezza e peso per età),
- diminuzione dei globuli rossi che può provocare stanchezza, mancanza di respiro, capogiri.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni fungine, raffreddore comune, herpes labiale, faringite (mal di gola), sinusite, infezione all'orecchio, tosse, mal di gola, sensazione di freddo, dolore oculare,
- diminuzione delle cellule della coagulazione del sangue chiamate piastrine, che può dar luogo a facili lividi e sanguinamento spontaneo, gonfiore delle ghiandole (gonfiore dei linfonodi), anomalie dei valori tiroidei nel sangue, diminuzione dell'attività della ghiandola tiroidea, che può far sentire stanchi, depressi, con aumentata sensibilità al freddo e altri sintomi,
- volontà o tentativo di danneggiare se stessi, comportamento aggressivo, agitazione, rabbia, disturbi dell'umore, nervosismo o irrequietezza, depressione, sensazione di ansia, difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, instabilità emotiva, scarsa qualità del sonno, sensazione di sonnolenza, disturbi dell'attenzione,
- cambiamenti del gusto, diarrea, disturbi di stomaco, dolore orale,
- svenimento, palpitazioni (battito del cuore percepito), rapida frequenza cardiaca, rossore, sangue dal naso,
- piaghe in bocca, desquamazione e tagli delle labbra e agli angoli della bocca, eruzione cutanea, arrossamento della cute, prurito eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibili lesioni essudative), acne,
- mal di schiena, dolori ossei e muscolari, dolore agli arti, secchezza, dolore, eruzione cutanea, prurito o irritazione al sito di iniezione.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- dolore o difficoltà ad urinare, urinare frequentemente, presenza di un eccesso di proteine nelle urine, mestruazioni dolorose,
- prurito alla zona anale (ossiuri o ascaridi), infiammazione della membrana di rivestimento dello stomaco e dell'intestino, gengive infiammate, fegato ingrossato,
- comportamento anormale, disturbi emotivi, paura, incubo, tremore, diminuzione della sensibilità al tatto, sensazione di intorpidimento o formicolio, dolore irradiato lungo il decorso di uno o più nervi, sonnolenza,
- sanguinamento della membrana mucosa che riveste la superficie interna delle palpebre, prurito agli occhi, dolore agli occhi, visione offuscata, intolleranza alla luce,
- bassa pressione sanguigna, pallore, fastidio al naso, naso gocciolante, respiro ansimante, difficoltà a respirare, dolore o disturbo toracico,
- arrossamento, gonfiore, dolore della pelle, herpes zoster, pelle sensibile alla luce solare, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, scolorimento della pelle, desquamazione della pelle, riduzione del tessuto muscolare, spasmi muscolari, dolore facciale, lividi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire

a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Promemoria per pazienti adulti ai quali è stata prescritta una terapia di associazione di questo medicinale, boceprevir e ribavirina: leggere il paragrafo “Possibili effetti indesiderati” di questi Fogli Illustrativi.

5. Come conservare PegIntron

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, dopo SCAD.

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

Utilizzi la soluzione ricostituita (soluzione preparata aggiungendo l'acqua per iniezione alla polvere di PegIntron) immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

Non usi questo medicinale se nota cambiamento di colore della polvere, che deve essere di colore bianco. La soluzione ricostituita deve essere limpida ed incolore. Non la usi se si presenta scolorita o in presenza di particelle. I flaconcini di PegIntron vanno utilizzati una sola volta. Elimini tutto il prodotto non utilizzato.

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 informazioni

Cosa contiene PegIntron

- Il principio attivo è peginterferone alfa-2b.

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 50 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

Ogni flaconcino fornisce 50 microgrammi/0,5 ml di soluzione quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 80 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

Ogni flaconcino fornisce 80 microgrammi/0,5 ml di soluzione quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 100 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

Ogni flaconcino fornisce 100 microgrammi/0,5 ml di soluzione quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 120 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

Ogni flaconcino fornisce 120 microgrammi/0,5 ml di soluzione quando ricostituita come raccomandato.

PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 150 microgrammi di peginterferone alfa-2b misurati su base proteica.

Ogni flaconcino fornisce 150 microgrammi/0,5 ml di soluzione quando ricostituita come raccomandato.

- Gli eccipienti sono:
Polvere: sodio fosfato dibasico anidro; sodio fosfato monobasico diidrato; saccarosio e polisorbato 80.
Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di PegIntron e contenuto della confezione

Questo medicinale è una polvere e solvente (liquido) per soluzione iniettabile. La polvere bianca è contenuta in un flaconcino di vetro da 2 ml e il solvente limpido ed incolore è contenuto in una fiala di vetro da 2 ml.

PegIntron è disponibile in diverse confezioni:

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Tel: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Ceská republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cli@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

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

Medicinale non più autorizzato

Come autosomministrarsi PegIntron?

L'operatore sanitario le insegnerà come autosomministrarsi questo medicinale. Non tenti l'autosomministrazione se non è certo di aver ben compreso la procedura e le necessità della stessa. Queste istruzioni spiegano come autoiniettarsi questo medicinale. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo.

Preparazione

Prepari l'occorrente prima di cominciare:

- un flaconcino di PegIntron polvere per soluzione iniettabile;
- una fiala di acqua per preparazioni iniettabili come solvente per PegIntron;
- una siringa da 1 ml;
- un ago lungo (per esempio 0,8 × 40 mm [21 gauge 1,5 inch]) da utilizzare per aggiungere l'acqua per preparazioni iniettabili al flaconcino di PegIntron polvere;
- un ago corto (per esempio 0,3 × 13 mm [30 gauge 0,5 inch]) per iniezione sottocutanea;
- un tampone detergente.

Si lavi accuratamente le mani.

Ricostituzione di PegIntron polvere per soluzione iniettabile

Prima della ricostituzione, questo medicinale si presenta come un solido a forma di compressa bianca intatta o a pezzi, o come polvere bianca.

Quando tutto il solvente è miscelato con l'intera quantità di PegIntron polvere, la soluzione sarà alla concentrazione esatta per misurare la dose (cioè, la quantità riportata in etichetta è contenuta in 0,5 ml).

Un piccolo volume è perduto durante la preparazione di questo medicinale per iniezione e quando la dose è misurata e iniettata. Perciò, ciascun flaconcino contiene una quantità in eccesso di solvente e di PegIntron polvere per assicurare la somministrazione della dose raccomandata in 0,5 ml di PegIntron, soluzione per iniezione.

- Rimuova la capsula di chiusura protettiva del flaconcino di PegIntron.
- Deterga il tappo di gomma del flaconcino con il tampone detergente. Può conservare il tampone per detergere l'area cutanea dove si inietterà la dose.
- Estragga la siringa dall'imballaggio e **non tocchi la punta della siringa.**
- Prenda l'ago lungo e lo fissi sulla punta della siringa.
- Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago senza toccare l'ago stesso e tenga in mano la siringa con l'ago.
- Batta gentilmente l'estremità superiore della fiala di solvente per assicurarsi che tutto il liquido si raccolga sul fondo della fiala.
- Apra la fiala di solvente.
- Inserisca l'ago nella fiala di solvente e lo prelevi tutto.
- Quindi inserisca l'ago nel tappo di gomma del flaconcino di PegIntron e con delicatezza ponga la punta dell'ago contro la parete di vetro del flaconcino senza toccare con le mani il tappo del flaconcino che è stato deterso.
- Inietti il solvente **LENTAMENTE**, indirizzando il getto di liquido verso la parete di vetro del flaconcino. È meglio non indirizzare il getto di liquido direttamente verso la polvere o la compressa bianca, e iniettare il liquido lentamente, per evitare di produrre una maggior quantità di bolle d'aria. La soluzione potrebbe apparire torbida o piena di bolle per alcuni minuti. Ciò non è inaspettato e non c'è motivo di preoccuparsi.
- Sciolga l'intero contenuto, faccia ruotare il flaconcino di PegIntron con un delicato movimento rotatorio, lasciando l'ago e la siringa attaccata nel flaconcino.
- **Non agiti**, ma capovolga delicatamente la parte superiore del flaconcino finché tutta la polvere all'apice del flaconcino non sia sciolta.
- Il contenuto ora dovrebbe essere completamente sciolto.
- Tenga il flaconcino dritto e lasci che tutte le bolle presenti nella soluzione salgano verso la superficie. Una volta che tutte le bolle sono risalite in superficie, la soluzione dovrebbe essere limpida con un piccolo bordo di minuscole bolle intorno alla superficie. Usi immediatamente

questa soluzione. Se non è possibile usarla immediatamente, la soluzione può essere conservata in frigorifero fino a 24 ore.

Prelievo della dose di PegIntron dalla polvere per preparazione iniettabile ricostituita

Capovolga in una mano flaconcino e siringa. Si assicuri che la punta dell'ago sia immersa nella soluzione ricostituita di PegIntron. Con l'altra mano sarà libero di muovere lo stantuffo. Tiri lo stantuffo lentamente per prelevare nella siringa appena più della dose corretta prescritta dal medico. Tenga la siringa con l'ago inserito nel flaconcino rivolta verso l'alto. Rimuova la siringa dall'ago lungo lasciandolo inserito nel flaconcino e senza toccare la punta della siringa. Prenda l'ago corto e lo fissi sulla punta della siringa. Sfilì il cappuccio protettivo dall'ago della siringa e controlli che non ci siano bolle d'aria nella siringa. Se nota delle bolle, tiri leggermente indietro lo stantuffo, picchietti delicatamente la siringa con l'ago rivolto verso l'alto finché le bolle non scompaiono. Spinga lentamente lo stantuffo fino alla dose corretta. Rimetta il cappuccio protettivo sull'ago e appoggi la siringa con l'ago su una superficie piana.

Si assicuri che la soluzione sia a temperatura ambiente, fino a 25°C. Se la soluzione fosse fredda riscaldi la siringa tra i palmi delle mani. Prima della somministrazione controlli la soluzione ricostituita: non la utilizzi se nota un cambiamento di colore (modifica del colore originale della soluzione) o in presenza di particelle. Ora è pronto per iniettare la dose.

Iniezione della soluzione

Scelga il sito di iniezione. I siti migliori per l'iniezione sono costituiti dai tessuti con uno strato di grasso tra la pelle e il muscolo. Questi sono la coscia, la superficie esterna del braccio (per utilizzare questo sito può essere necessario l'aiuto di un'altra persona) e l'addome (eccetto l'ombelico o la linea della vita). Se è eccezionalmente magro utilizzi solo la coscia o la superficie esterna del braccio per l'iniezione.

Cambi ogni volta il sito di iniezione.

Deterga e disinfetti la pelle della zona scelta per l'iniezione. Attenda che l'area sia asciutta. Rimuova il cappuccio protettivo dell'ago. Con una mano pizzichi una piega di pelle rilassata. Con l'altra impugni la siringa come se fosse una matita. Inserisci l'ago nella pelle pizzicata con un'inclinazione di circa 45°. Dopo che l'ago è stato inserito nella cute usi la mano con cui ha pizzicato la pelle, per tenere il serbatoio della siringa. Tiri lo stantuffo molto delicatamente con una mano. Se del sangue compare nella siringa, l'ago è entrato in un vaso sanguigno. Non effettui l'iniezione in questo sito, sfilì l'ago e ripeta la procedura. Inietti la soluzione spingendo lo stantuffo delicatamente fino in fondo.

Estragga la siringa dalla pelle. Se necessario preme il sito di iniezione con una piccola benda o una garza sterile per alcuni secondi. Non massaggi il sito di iniezione. In caso di sanguinamento, applichi un cerotto.

Il flaconcino, la fiala ed i materiali per iniezione destinati all'uso singolo devono essere eliminati. Getti siringa ed aghi in modo sicuro in un contenitore chiuso.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

PegIntron 50 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 80 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 100 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 120 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
PegIntron 150 microgrammi polvere e solvente per soluzione iniettabile in penna preriempita
peginterferone alfa-2b

Legga attentamente questo foglio prima di prendere 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 o al farmacista.
- 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 o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

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

1. Cos'è PegIntron e a cosa serve

Il principio attivo di questo medicinale è una proteina chiamata peginterferone alfa-2b, che appartiene alla classe dei medicinali denominati interferoni. Gli interferoni sono prodotti dal sistema immunitario del suo corpo per aiutarla a combattere le infezioni e le malattie gravi. Questo medicinale viene iniettato nel suo corpo per collaborare con il suo sistema immunitario. Questo medicinale è utilizzato per il trattamento dell'epatite C cronica, un'infezione virale del fegato.

Adulti

L'associazione di questo medicinale, ribavirina e boceprevir, è raccomandata per l'uso per alcuni tipi di infezione da virus dell'epatite C cronica (chiamata anche infezione da HCV) in adulti di età uguale e superiore a 18 anni. Può essere usato in adulti che non siano stati precedentemente trattati per infezione da HCV o che hanno precedentemente usato medicinali chiamati interferoni e interferoni pegilati.

L'associazione di questo medicinale e ribavirina è raccomandata per gli adulti di età uguale e superiore a 18 anni che non siano stati precedentemente trattati con questi medicinali. Ciò include anche gli adulti infetti da HIV (virus da immunodeficienza umana) clinicamente stabile. L'associazione può anche essere utilizzata per il trattamento di adulti in cui il trattamento con interferone alfa o peginterferone alfa in combinazione con ribavirina o interferone alfa da solo è risultato inefficace.

Se ha una condizione di salute che potrebbe causarle problemi con l'utilizzo di ribavirina o se ha già avuto problemi assumendola, il medico potrebbe prescriverle questo medicinale da solo.

Si rivolga al medico o al farmacista se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale.

Bambini e adolescenti

Questo medicinale è utilizzato in associazione con ribavirina in bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti che non sono mai stati trattati in precedenza per l'epatite C cronica.

2. Cosa deve sapere prima di usare PegIntron

Non usi PegIntron

Deve **informare il medico** prima di iniziare il trattamento se lei o il bambino di cui si prende cura:

- è **allergico** a peginterferone alfa-2b o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati nel paragrafo 6).
- È **allergico** ad un interferone.
- Ha avuto gravi **problemi al cuore**.
- Ha una **malattia al cuore** che non è stata ben controllata durante gli ultimi 6 mesi.
- Ha condizioni cliniche gravi che la rendono molto debole.
- Ha un'epatite autoimmune o qualsiasi altro problema legato al suo **sistema immunitario**.
- Sta assumendo medicinali che sopprimono (indeboliscono) il suo sistema immunitario.
- Ha **disturbi al fegato** avanzati e non controllati (diversi dall'epatite C).
- Ha una **malattia della tiroide** non ben controllata con medicinali.
- Ha l'**epilessia**, una condizione che causa convulsioni (attacchi o "crisi").
- È trattato con **telbivudina** (vedere paragrafo "Altri medicinali e PegIntron").

Non deve utilizzare PegIntron se una qualsiasi delle condizioni sopra riportate riguarda lei o il bambino di cui si prende cura.

Inoltre, bambini e adolescenti **non devono utilizzare** questo medicinale se hanno avuto **gravi problemi nervosi o mentali**, quali **depressione grave** o **pensieri di suicidio**.

Si ricordi: Legga il paragrafo "Non assumere" del Foglio Illustrativo di **ribavirina** e **boceprevir** prima di utilizzarli in associazione con questo medicinale.

Avvertenze e precauzioni

Contatti immediatamente il medico in caso di reazioni allergiche gravi (come difficoltà respiratoria, sibilo respiratorio o orticaria).

Si rivolga al medico prima di assumere questo medicinale se lei o il bambino di cui si prende cura:

- Ha avuto gravi **disturbi nervosi o mentali**, o ha una **storia di abuso di sostanze** (per es., alcol o medicinali). L'uso di questo medicinale non è permesso in bambini e adolescenti con presenza o storia di condizioni psichiatriche gravi (vedere sopra paragrafo "Non usi PegIntron").
- È in trattamento per una **malattia mentale** o ha ricevuto in passato un trattamento per qualsiasi altro disturbo nervoso o mentale, compresa **depressione** (come sentirsi malinconico, depresso) o **comportamento suicida o omicida** (vedere paragrafo 4 "Possibili effetti indesiderati").
- Ha mai avuto un **attacco di cuore** o un **problema cardiaco**.
- Ha una **malattia renale**, il medico le prescriverà una dose più bassa rispetto a quella abituale e controllerà regolarmente durante il trattamento i suoi valori sanguigni di funzionalità renale. Se questo medicinale è utilizzato in associazione a ribavirina, il medico deve controllare lei o il bambino di cui si prende cura più attentamente per verificare una diminuzione del numero dei globuli rossi.
- Ha **cirrosi** o altri **problemi al fegato** (diversi dall'epatite C).
- Sviluppa sintomi associati al **raffreddore** o ad altra infezione respiratoria, come **febbre, tosse**, o qualsiasi **difficoltà respiratoria**.
- È **diabetico** o ha la **pressione alta**, il medico può suggerire a lei o al bambino di cui si prende cura una visita oculistica.
- Ha sofferto di una qualsiasi grave **malattia che alterava la respirazione** o il **sangue**.
- Ha patologie della pelle, **psoriasi** o **sarcoidosi**, che possono peggiorare mentre sta utilizzando questo medicinale.
- Sta programmando una **gravidanza**, parli con il medico prima di iniziare ad usare questo medicinale.
- Ha ricevuto un **trapianto d'organo**, di reni o di fegato, il trattamento con interferone può aumentare il rischio di rigetto. Si assicuri di parlarne con il medico.
- Se è in trattamento anche per **HIV** (vedere il paragrafo "Altri medicinali e PegIntron").
- Ha in corso o ha avuto un'infezione con il virus dell'epatite B, in quanto il medico potrebbe

decidere di controllarla più da strettamente.

Si ricordi: Legga il paragrafo “Avvertenze e precauzioni” del Foglio Illustrativo di **ribavirina** prima di utilizzarla in associazione con questo medicinale.

Problemi ai denti e alla bocca sono stati riportati in pazienti trattati con questo medicinale in associazione con ribavirina. Si può sviluppare la **gingivite**, che potrebbe portare alla perdita dei denti. Potrebbe sviluppare una **secchezza della bocca** o **vomito**, i quali potrebbero entrambi danneggiare i denti. È importante lavarsi i denti a fondo due volte al giorno, risciacquarsi la bocca se vomita e sottoporsi a regolari controlli dentistici.

Durante il trattamento, alcuni pazienti possono avere **problemi agli occhi** o perdita della vista in rari casi. Il medico deve effettuare una visita oculistica prima di iniziare il trattamento. In caso di qualsiasi cambiamento nella visione, è necessario informare il medico ed effettuare una visita oculistica tempestiva e completa. Se ha una condizione medica che può causare futuri problemi agli occhi (ad esempio diabete o pressione alta), deve sottoporsi a visite oculistiche regolari durante la terapia. Se il disturbo all'occhio si aggrava o se sviluppa nuovi problemi agli occhi, il trattamento deve essere sospeso.

In corso di trattamento con PegIntron, il medico può consigliarle di bere più liquidi per prevenire cali di pressione sanguigna.

Il medico può richiederle degli esami del sangue prima di iniziare la terapia e durante il trattamento per essere sicuro che la terapia che sta assumendo sia sicura ed efficace.

Bambini e adolescenti

L'utilizzo di questo medicinale non è raccomandato in pazienti di età inferiore ai 3 anni.

Altri medicinali e PegIntron

Informi il medico o il farmacista se lei o il bambino del quale si prende cura:

- sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale o vitamine/integratori alimentari, compresi quelli senza prescrizione medica.
- È infetto sia dal **Virus dell'Immunità Deficienza Umana** (HIV-positivo) che dal **Virus dell'Epatite C** (HCV) ed è in trattamento con medicinale(i) anti-HIV [inibitore nucleosidico della trascrittasi inversa (NRTI), e/o terapia anti-retrovirale altamente attiva (HAART)]. Il medico terrà sotto controllo i segni e i sintomi di queste condizioni.
 - L'assunzione di questo medicinale in associazione con ribavirina e un medicinale(i) anti-HIV può aumentare il rischio di sviluppare acidosi lattica, insufficienza della funzionalità del fegato, e anomalie del sangue: riduzione del numero dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle cellule che coagulano il sangue, dette piastrine. I pazienti affetti da malattia del fegato in stadio avanzato che ricevono una terapia HAART possono aumentare il rischio di peggiorare la funzionalità del fegato, perciò l'aggiunta del trattamento con questo medicinale da solo o in associazione con ribavirina può aumentare il loro rischio.
 - Con **zidovudina** o **stavudina**, non è certo se ribavirina alteri il meccanismo di azione di questi medicinali. Pertanto il suo sangue sarà controllato regolarmente per accertare che l'infezione da HIV non peggiori. Se dovesse peggiorare, il medico deciderà se modificare o meno il suo trattamento con ribavirina. Inoltre, i pazienti che ricevono la terapia di associazione di questo medicinale e ribavirina e **zidovudina** potrebbero essere a rischio maggiore di sviluppare anemia (basso numero di globuli rossi). Pertanto l'uso di zidovudina con la terapia di associazione di questo medicinale e ribavirina non è raccomandato.

Si ricordi: Legga il paragrafo “Altri medicinali” del Foglio Illustrativo di **ribavirina** prima di utilizzarla in associazione con questo medicinale.

- Sta assumendo **telbivudina**. Se sta assumendo **telbivudina** con questo medicinale o con un qualsiasi tipo di medicinale a base di interferone iniettabile, il rischio che possa sviluppare una neuropatia periferica (intorpidimento, formicolio e/o sensazioni di bruciore alle braccia e/o alle gambe) è più alto. Questi eventi possono essere anche più gravi. Pertanto, non deve assumere questo medicinale contemporaneamente alla telbivudina.

Gravidanza e allattamento

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.

Gravidanza

In studi su animali gravidi, in alcuni casi gli interferoni hanno causato aborto. L'effetto di questo medicinale sugli esseri umani in gravidanza non è noto. Le ragazze o le donne potenzialmente in età fertile devono utilizzare degli efficaci sistemi per il controllo delle nascite durante il trattamento con questo medicinale.

La ribavirina può essere molto dannosa per un bambino non ancora nato. Pertanto lei e il suo partner dovete prendere **precauzioni particolari** nei rapporti sessuali se c'è la possibilità che si verifichi una gravidanza:

- se è una **ragazza** o una **donna** in età fertile che sta assumendo ribavirina: prima di iniziare il trattamento deve avere l'esito negativo di un test di gravidanza, e ripetere il test ogni mese durante il trattamento e nei 4 mesi successivi alla sospensione. Lei deve utilizzare un efficace sistema per il controllo delle nascite durante il trattamento con ribavirina e nei 4 mesi dopo il termine del trattamento. Deve discutere di questo argomento con il medico.
- Se è un **uomo** che sta prendendo ribavirina: non deve avere rapporti sessuali con una donna in gravidanza a meno che non **usi un preservativo**. Se la sua partner non è in stato di gravidanza, ma in età fertile, deve sottoporsi ad un test di gravidanza ogni mese durante il trattamento e per 7 mesi dopo la sospensione dello stesso. Lei o la sua partner dovete utilizzare un efficace sistema per il controllo delle nascite durante la terapia con ribavirina e nei 7 mesi successivi al termine della stessa. Deve discutere di questo argomento con il medico.

Allattamento

Non è noto se questo medicinale sia presente nel latte materno. Pertanto, non deve **allattare** se sta assumendo questo medicinale. Chiedi consiglio al medico.

Si ricordi: Legga il paragrafo "Gravidanza e allattamento" del Foglio Illustrativo di **ribavirina** prima di utilizzarla in associazione con questo medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non guidi o non azioni strumenti o macchinari se si sente stanco, assonnato o confuso durante il trattamento con questo medicinale.

PegIntron contiene saccarosio

Questo medicinale contiene saccarosio. Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

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

3. Come usare PegIntron

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

Informazioni generali sull'assunzione di questo medicinale

Il medico ha determinato il corretto dosaggio di questo medicinale destinato a lei o al bambino di cui si prende cura basandosi sul peso. Se necessario, il dosaggio può essere cambiato durante il trattamento.

Questo medicinale è formulato per l'uso sottocutaneo. Ciò significa che viene iniettato con un ago corto nel tessuto adiposo sotto la pelle. Se si autosomministra il medicinale, le verrà insegnato come

preparare e praticare l'iniezione. **Sono fornite istruzioni dettagliate per la somministrazione sottocutanea alla fine di questo foglio illustrativo (vedere ALLEGATO AL FOGLIO ILLUSTRATIVO "Come usare PegIntron penna preriempita").**

Prepari la dose poco prima dell'iniezione e la usi immediatamente. Prima della somministrazione controlli con cura la soluzione preparata. La soluzione deve essere limpida e incolore. Non utilizzi la soluzione se è scolorita (cambiamento di colore rispetto all'originale) o se ci sono particelle nella soluzione. Dopo la somministrazione elimini la penna preriempita di PegIntron (CLEARCLICK) con tutta la soluzione in essa restante. Per le istruzioni relative allo smaltimento, vedere paragrafo 5 "Come conservare PegIntron".

Inietti questo medicinale una volta alla settimana nello stesso giorno. L'effettuazione dell'iniezione sempre alla stessa ora del giorno prescelto ogni settimana la aiuterà a non dimenticarsene.

Prenda sempre questo medicinale seguendo esattamente le istruzioni del medico. Non superi la dose raccomandata e la assuma per il periodo prescritto.

Se il medico prescrive questo medicinale con ribavirina o con ribavirina e boceprevir, legga i Fogli Illustrativi di ribavirina e boceprevir prima di iniziare la terapia di associazione.

Uso negli adulti - PegIntron in terapia di associazione

Quando somministrato con ribavirina capsule, la dose di questo medicinale solitamente utilizzata è di 1,5 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana. Se ha una malattia renale, la dose può essere inferiore a seconda della sua funzionalità renale.

Uso negli adulti - PegIntron in monosomministrazione

Questo medicinale, quando dato da solo, solitamente è somministrato alla dose di 0,5 o 1,0 microgrammi per chilogrammo di peso corporeo una volta alla settimana, da 6 mesi a 1 anno. Se ha una malattia renale, la dose può essere più bassa in base alla sua funzionalità renale. Il medico determinerà la dose corretta per lei.

Uso in bambini a partire dai 3 anni di età e adolescenti

PegIntron sarà somministrato in associazione con ribavirina. La dose di PegIntron è determinata sulla base di un calcolo che tiene in considerazione sia l'altezza che il peso. Il medico determinerà la dose corretta per lei o per il bambino del quale si prende cura. La durata del trattamento è fino ad 1 anno sulla base del giudizio del medico per lei o per il bambino del quale si prende cura.

Tutti i pazienti

Se si somministra questo medicinale da solo, si accerti che la dose che le ha prescritto il medico sia chiaramente identificabile sulla confezione del medicinale che riceve.

Se usa più PegIntron di quanto deve

Lo compari al suo medico o operatore sanitario o al medico o operatore sanitario del bambino di cui si prende cura non appena possibile.

Se dimentica di prendere PegIntron

Assuma/somministri la dose di questo medicinale non appena se ne ricorda, ma soltanto se entro 1 – 2 giorni dopo la dose dimenticata. Se è molto vicina la prossima iniezione, non prenda una dose doppia per compensare la dose dimenticata, ma continui il trattamento come di consueto.

Se non è sicuro, contatti il medico o il farmacista o il medico o il farmacista del bambino di cui si prende cura.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Sebbene non tutti questi effetti indesiderati possono verificarsi, nel caso potrebbero

rendersi necessarie delle cure mediche. Quando questo medicinale è somministrato da solo, alcuni di questi effetti si verificano con minore probabilità e alcuni non si sono mai verificati.

Sintomatologia psichiatrica e sistema nervoso centrale:

Alcune persone diventano depresse quando sono in trattamento con questo medicinale da solo o in associazione con ribavirina e, in alcuni casi, hanno avuto pensieri di minaccia alla vita degli altri, pensieri di suicidio o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri). Di fatto alcuni pazienti si sono suicidati. Cerchi un supporto di emergenza nel caso diventi depresso, o sviluppi pensieri di suicidio o se nota cambiamenti del suo comportamento. Chiedi a un familiare o a un amico di aiutarla a evidenziare sintomi di depressione o modifiche nel suo comportamento.

I bambini e gli adolescenti sono particolarmente inclini a sviluppare depressione quando sono in trattamento con questo medicinale e ribavirina. Contatti immediatamente il medico o cerchi un supporto di emergenza nel caso si manifesti una qualsiasi insolita modifica nel comportamento, il bambino diventi depresso o senta il desiderio di danneggiare se stesso o altri.

Crescita e sviluppo (bambini e adolescenti):

Durante il trattamento di un anno con questo medicinale in associazione con ribavirina, alcuni bambini e adolescenti non sono cresciuti o non hanno raggiunto il peso aspettato. Dopo aver completato il trattamento, alcuni bambini non hanno raggiunto l'altezza prevista entro 15,5 anni.

Contatti immediatamente il medico se si verificasse uno dei seguenti effetti indesiderati gravi durante il trattamento:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- problemi nel respirare (compreso respiro corto),
- sensazione di depressione,
- difficoltà a dormire, a pensare o concentrarsi, capogiro,
- forte dolore allo stomaco o crampi,
- febbre o brividi che insorgono dopo alcune settimane di trattamento,
- muscoli doloranti o infiammati (a volte gravemente).

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- dolore al torace, cambiamenti nel battito del cuore,
- confusione,
- difficoltà a restare vigile, sensazione di torpore o formicolio,
- dolore alla parte bassa o laterale della schiena, difficoltà o incapacità ad urinare,
- problemi agli occhi o alla vista o all'udito,
- grave o doloroso arrossamento della pelle o delle membrane mucose,
- forte sanguinamento dal naso, dalle gengive o da qualsiasi altra parte del corpo.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- volontà di fare del male a se stessi,
- allucinazioni.

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- convulsioni ("crisi convulsive"),
- sangue o coaguli nelle feci (o feci nere, con la consistenza del catrame).

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- volontà di fare del male ad altri.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati **negli adulti** comprendono:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- sensazione di depressione, irritabilità, difficoltà a dormire o riposare, sensazione di ansia o

- nervosismo, difficoltà a concentrarsi, cambiamenti dell'umore,
- mal di testa, vertigini, sensazione di stanchezza, tremori, febbre, sintomi da influenza, infezioni da virus, debolezza,
- difficoltà respiratoria, faringite (mal di gola), tosse,
- dolore allo stomaco, vomito, nausea, diarrea, perdita dell'appetito, perdita di peso, bocca secca,
- perdita di capelli, prurito, pelle secca, eruzione cutanea, irritazione o rossore al sito di iniezione (e raramente, danni alla pelle),
- diminuzione del numero dei globuli rossi (che può causare affaticamento, respiro corto, vertigini), diminuzione di alcuni globuli bianchi (che la rende più suscettibile alle diverse infezioni),
- dolori alle articolazioni e ai muscoli, dolori muscolari e ossei.

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- diminuzione delle cellule della coagulazione del sangue chiamate piastrine, che può dar luogo a facili lividi e sanguinamento spontaneo, eccesso di acido urico nel sangue (come nella gotta), diminuzione dei livelli di calcio nel sangue,
- diminuzione dell'attività della ghiandola tiroidea (che può far sentire stanchi, depressi, con aumentata sensibilità al freddo e altri sintomi), aumento dell'attività della ghiandola tiroidea (che può causare nervosismo, intolleranza al calore e eccessiva sudorazione, perdita di peso, palpitazioni, tremori), ingrossamento delle ghiandole (linfonodi ingrossati), sete,
- cambiamento del comportamento o comportamento aggressivo (talvolta rivolto verso gli altri), agitazione, nervosismo, sonnolenza, disturbi del sonno, sogni insoliti, mancanza di interesse per le attività, mancanza di interesse per il sesso, problemi erettili, aumento dell'appetito, confusione, tremore delle mani, diminuzione del coordinamento, vertigini (sensazione di capogiro), intorpidimento, dolore o sensazione di formicolio, aumentata o diminuita sensibilità al tatto, muscoli tesi, dolore agli arti, artrite, emicrania, aumento della sudorazione,
- dolore o infezione agli occhi, visione offuscata, occhi secchi o lacrimanti, cambiamenti dell'udito/perdita dell'udito, ronzii nelle orecchie,
- sinusite, infezioni respiratorie, naso chiuso o gocce dal naso, difficoltà a parlare, sangue dal naso, herpes labiale (herpes simplex), infezioni fungine o batteriche, infezioni dell'orecchio/mal d'orecchie,
- indigestione (disturbi di stomaco), bruciore di stomaco, arrossamento o vescicole in bocca, sensazione di bruciore alla lingua, arrossamento o sanguinamento delle gengive, costipazione, gas intestinali (flatulenza), gonfiore, emorroidi, dolore alla lingua, alterazioni del gusto, problemi ai denti, eccessiva perdita di liquidi corporei, ingrossamento del fegato,
- psoriasi, sensibilità alla luce solare, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, arrossamento della pelle o disturbi della pelle, viso gonfio, mani o piedi gonfi, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibili lesioni essudative), acne, orticaria, anomalie del tessuto pilifero, problemi alle unghie, dolore al sito di iniezione,
- periodo mestruale difficile, irregolare o senza ciclo, periodo mestruale abbondante e prolungato in modo anormale, problema che colpisce l'ovaio o la vagina, dolore al seno, problemi sessuali, irritazione della prostata, aumentato bisogno di urinare,
- dolore toracico, dolore alla parte destra delle costole, malessere, pressione sanguigna alta o bassa, sensazione di svenimento, vampate, palpitazioni (battito del cuore percepito), battito del cuore accelerato.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- suicidio, tentato suicidio, pensieri di minaccia alla propria vita, attacchi di panico, delusioni, allucinazioni,
- reazioni di ipersensibilità al medicinale, attacco cardiaco, infiammazione del pancreas, dolore alle ossa e diabete mellito,
- essudati molli (depositi bianchi sulla retina).

Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):

- chetoacidosi diabetica (emergenza medica dovuta ad un accumulo di corpi chetonici nel sangue come conseguenza di diabete non controllato),
- crisi convulsive (convulsioni) e disturbi bipolari (disturbi del tono dell'umore caratterizzati da

- episodi alternati di tristezza ed eccitazione),
- problemi agli occhi inclusa modifica della visione, danni alla retina, occlusione dell'arteria retinica, infiammazione del nervo ottico, gonfiore degli occhi,
- insufficienza cardiaca congestizia, ritmo cardiaco anormale, pericardite (infiammazione del rivestimento del cuore), infiammazione e degenerazione del tessuto muscolare e dei nervi periferici, problemi renali,
- sarcoidosi (una malattia caratterizzata da febbre persistente, perdita di peso, dolore e gonfiore alle articolazioni, lesioni cutanee e ghiandole gonfie).

Effetti indesiderati molto rari (possono interessare fino a 1 persona su 10.000):

- anemia aplastica, ictus (eventi cerebrovascolari), necrosi tossica epidermica/sindrome di Stevens Johnson/eritema multiforme (una serie di eruzioni cutanee di varia gravità, compreso decesso che può essere associato a vesciche in bocca, nel naso, negli occhi e in altre mucose e a necrosi della zona di pelle interessata),
- molto raramente si è verificata perdita di coscienza con gli interferoni alfa, soprattutto in pazienti anziani trattati ad alte dosi.

Effetti indesiderati con frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- aplasia delle cellule della serie rossa (si verifica quando l'organismo interviene o riduce la produzione di globuli rossi). Questo provoca grave anemia, i cui sintomi potrebbero comprendere insolita stanchezza e perdita di energia,
- paralisi facciale (debolezza e cedimento di un lato del volto) (gravi reazioni allergiche come angioedema (una malattia allergica della pelle caratterizzata da chiazze di gonfiore circoscritto che coinvolge la pelle e i suoi strati sottocutanei, le membrane mucose e qualche volta gli organi interni), mania (entusiasmo eccessivo o irragionevole), versamento pericardico (una raccolta di fluido che si sviluppa tra il pericardio (rivestimento del cuore) e il cuore stesso), sindrome di Vogt-Koyanagi-Harada (un disturbo infiammatorio autoimmune che colpisce gli occhi, la pelle e le membrane delle orecchie, il cervello e il midollo spinale), alterazione del colore della lingua,
- pensieri di minaccia alla vita degli altri,
- fibrosi polmonare (cicatrizzazione dei polmoni),
- 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 e 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 Peginterferon,
- riattivazione dell'epatite B in pazienti con co-infezione da HCV/HBV (ricomparsa dell'epatite B).

Se è un paziente adulto HCV/HIV coinfectato e sta ricevendo una HAART, l'aggiunta di questo medicinale e ribavirina può aumentare il rischio di acidosi lattica, insufficienza epatica (scarsa funzionalità del fegato), e lo sviluppo di anomalie del sangue (diminuzione del numero dei globuli rossi che trasportano l'ossigeno, di alcuni globuli bianchi che combattono le infezioni, delle cellule che regolano il sangue dette piastrine).

I seguenti altri effetti indesiderati (non menzionati sopra) si sono verificati con la terapia di associazione di questo medicinale e ribavirina capsule in pazienti (adulti) HCV/HIV co-infettati che ricevono una HAART:

- candidiasi orale (mughetto alla bocca),
- insufficienza del metabolismo dei grassi,
- diminuzione dei linfociti CD4,
- diminuzione dell'appetito,
- dolore alla schiena,
- epatite,
- dolore agli arti,

- e diverse alterazioni dei valori sanguigni di laboratorio.

Effetti indesiderati in bambini e adolescenti

I seguenti effetti indesiderati si sono verificati **in bambini e adolescenti**:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- perdita di appetito, capogiri, mal di testa, vomito, nausea, mal di stomaco,
- perdita di capelli, pelle secca, dolore alle articolazioni e ai muscoli, arrossamento al sito di iniezione,
- sensazione di irritabilità, sensazione di stanchezza, malessere, dolore, brividi, febbre, sintomi simil-influenzali, debolezza, diminuzione del tasso di crescita (altezza e peso per età),
- diminuzione dei globuli rossi che può provocare stanchezza, mancanza di respiro, capogiri

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni fungine, raffreddore comune, herpes labiale, faringite (mal di gola), sinusite, infezione all'orecchio, tosse, mal di gola, sensazione di freddo, dolore oculare,
- diminuzione delle cellule della coagulazione del sangue chiamate piastrine, che può dar luogo a facili lividi e sanguinamento spontaneo, gonfiore delle ghiandole (gonfiore dei linfonodi), anomalie dei valori tiroidei nel sangue, diminuzione dell'attività della ghiandola tiroidea, che può far sentire stanchi, depressi, con aumentata sensibilità al freddo e altri sintomi,
- volontà o tentativo di danneggiare se stessi, comportamento aggressivo, agitazione, rabbia, disturbi dell'umore, nervosismo o irrequietezza, depressione, sensazione di ansia, difficoltà ad addormentarsi o a mantenere il sonno, instabilità emotiva, scarsa qualità del sonno, sensazione di sonnolenza, disturbi dell'attenzione,
- cambiamenti del gusto, diarrea, disturbi di stomaco, dolore orale,
- svenimento, palpitazioni (battito del cuore percepito), rapida frequenza cardiaca, rossore, sangue dal naso,
- piaghe in bocca, desquamazione e tagli delle labbra e agli angoli della bocca, eruzione cutanea, arrossamento della cute, prurito, eczema (infiammazione, rossore, prurito e secchezza della pelle con possibili lesioni essudative), acne,
- mal di schiena, dolori ossei e muscolari, dolore agli arti, secchezza, dolore, eruzione cutanea, prurito o irritazione al sito di iniezione.

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- dolore o difficoltà ad urinare, urinare frequentemente, presenza di un eccesso di proteine nelle urine, mestruazioni dolorose,
- prurito alla zona anale (ossari o ascaridi), infiammazione della membrana di rivestimento dello stomaco e dell'intestino, gengive infiammate, fegato ingrossato,
- comportamento anormale, disturbi emotivi, paura, incubo, tremore, diminuzione della sensibilità al tatto, sensazione di intorpidimento o formicolio, dolore irradiato lungo il decorso di uno o più nervi, sonnolenza,
- sanguinamento della membrana mucosa che riveste la superficie interna delle palpebre, prurito agli occhi, dolore agli occhi, visione offuscata, intolleranza alla luce,
- bassa pressione sanguigna, pallore, fastidio al naso, naso gocciolante, respiro ansimante, difficoltà a respirare, dolore o disturbo toracico,
- arrossamento, gonfiore, dolore della pelle, herpes zoster, pelle sensibile alla luce solare, eruzione cutanea con lesioni in rilievo a macchie, scoloramento della pelle, desquamazione della pelle, riduzione del tessuto muscolare, spasmi muscolari, dolore facciale, lividi.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

Promemoria per pazienti adulti ai quali è stata prescritta una terapia di associazione di questo medicinale, boceprevir e ribavirina: leggere il paragrafo "Possibili effetti indesiderati" di questi Fogli

Illustrativi.

5. Come conservare PegIntron

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola, dopo SCAD.

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

Utilizzi la soluzione ricostituita (soluzione preparata mescolando la polvere e il liquido nella penna preriempita) immediatamente o entro 24 ore conservandola in frigorifero (2°C - 8°C).

Non usi questo medicinale se nota cambiamento di colore della polvere, che deve essere di colore bianco.

La soluzione ricostituita deve essere limpida ed incolore. Non la usi se si presenta sporcata o in presenza di particelle. Dopo la somministrazione della dose, elimini la penna preriempita di PegIntron (CLEARCLICK) e tutta la soluzione in essa restante.

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 informazioni

Cosa contiene PegIntron

- Il principio attivo è peginterferone alfa-2b

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Gli eccipienti sono:

Polvere: sodio fosfato dibasico anidro; sodio fosfato monobasico diidrato; saccarosio e

polisorbato 80.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di PegIntron e contenuto della confezione

Questo medicinale è una polvere e solvente (liquido) per soluzione iniettabile in una penna preriempita (CLEARCLICK).

La polvere bianca e il solvente limpido ed incolore sono entrambi contenuti in una cartuccia di vetro a doppia camera assemblata in una penna preriempita monouso.

PegIntron è disponibile in differenti confezioni:

- 1 penna preriempita contenente polvere e solvente per soluzione iniettabile, 1 ago ("Ago da inserire a pressione"), 2 tamponi detergenti;
- 4 penne preriempite contenenti polvere e solvente per soluzione iniettabile, 4 aghi ("Ago da inserire a pressione"), 8 tamponi detergenti;
- 12 penne preriempite contenenti polvere e solvente per soluzione iniettabile, 12 aghi ("Ago da inserire a pressione"), 24 tamponi detergenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore

SP Labo N.V.
Industriepark, 30
B-2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Tel: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Ceská republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: + 33-(0)1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme BV
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
cli@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: +40 21 529 2900
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd.slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364224

msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited

Tel: +44 (0) 1992 467272

medicalinformationuk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA

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

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO AL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Come usare PegIntron penna preriempita

Le seguenti istruzioni spiegano come usare la penna preriempita per autoiniezione. Legga le istruzioni con attenzione e le segua passo a passo. L'operatore sanitario le fornirà istruzioni su come fare le iniezioni. Non provi a somministrare un'iniezione fino a quando non è sicuro di aver compreso come usare la penna preriempita. Ogni penna preriempita è esclusivamente monouso.

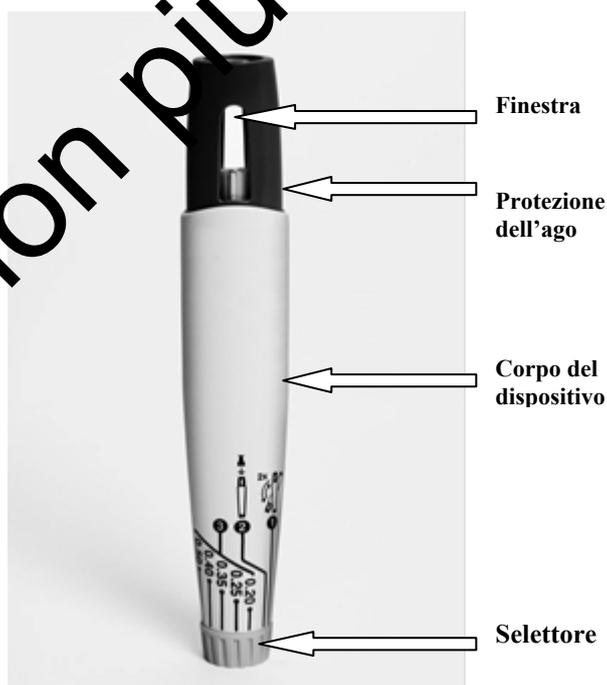
Preparazione

- Trovi una superficie di lavoro ben illuminata, pulita, piana, come un tavolo.
- Tolga dal frigorifero la penna preriempita. Controlli la data stampata sulla scatola dopo SCARICAMENTO per assicurarsi che la data di scadenza non sia superata. Non la usi se la data di scadenza è superata.
- Estragga la penna preriempita dalla scatola.
- Posi la penna preriempita su una superficie piana e pulita e attenda fino a che non raggiunge la temperatura ambiente (ma non più di 25°C). Ciò può richiedere fino a 20 minuti.
- Si lavi accuratamente le mani con sapone e acqua calda. Mantenga la superficie di lavoro, le mani e il sito d'iniezione puliti per diminuire il rischio di infezione.

Avrà bisogno dei seguenti componenti che sono inclusi nella confezione:

- una penna preriempita (CLEARCLICK)
- un ago ("Ago da inserire a pressione")
- due tamponi imbevuti di alcol

"Ago da inserire a pressione"



1. Miscelazione

- Tenga la penna preriempita in posizione verticale con il selettore sul fondo.
- Giri il selettore al numero 1 (vedere Figura 1). Può udire un "click".



Figura 1

- **NON AGITI PER MISCELARE.** Capovolgila con delicatezza due volte la penna preimpostata per miscelare (vedere Figura 2).



Figura 2

- Guardi nella finestra. La soluzione prima dell'uso deve essere limpida ed incolore. Possono essere presenti alcune bolle, ma questo è normale. Non la usi nel caso in cui sia scolorita o se siano presenti particelle.

2. Inserimento dell'ago

- Giri il selettore al numero 2 (vedere Figura 3). Può udire un "click".



Figura 3

Pulisci la parte superiore della penna preimpostata dove deve essere inserito l'ago con un tampone imbevuto di alcol (vedere Figura 4).



Figura 4

- Rimuova la carta gialla dal cappuccio dell'ago prima di inserire l'ago ("Ago da inserire a pressione") nella penna preriempita (vedere Figura 5).



Figura 5

- Mantenga la penna preriempita in posizione verticale e spinga l'ago verso il basso con decisione (vedere Figura 6). Potrebbe udire un lieve suono quando spinge sull'ago.



Figura 6

- Rimuova il cappuccio dell'ago. Può vedere un po' di liquido fuoriuscire dall'ago (vedere Figura 7). Questo è normale.



Figura 7

3. Selezione della dose

- Giri il selettore fino alla **dose che le è stata prescritta** (vedere Figura 8). Quando seleziona la dose può udire dei "click". Nota: quando seleziona la dose la protezione dell'ago automaticamente SCATTERÀ IN ALTO (vedere Figura 9). Può selezionare su o giù qualsiasi dose prima dell'iniezione.



Figura 8

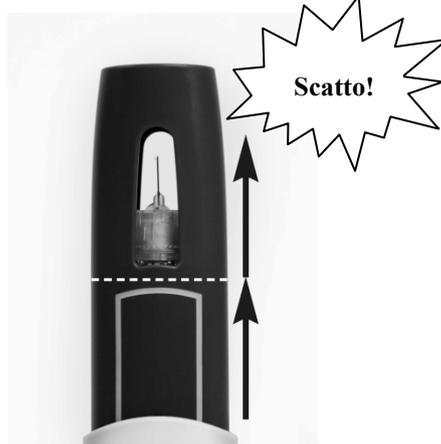


Figura 9

È pronto per l'iniezione

- Scegli un sito d'iniezione sull'area dello stomaco (addome) o sulla coscia. Evita ilombellico e il giro vita. Se è molto magro, deve usare per l'iniezione solo la coscia. Deve usare un posto differente ogni volta che si fa un'iniezione. Non inietti PegIntron in un'area in cui la cute è irritata, arrossata, contusa, infettata o presenta cicatrici, smagliature o rigonfiamenti.
- Pulisca il sito d'iniezione con un nuovo tampone imbevuto di alcol. Aspetta che la cute sia asciutta.
- Pizzichi una piega di cute rilassata nell'area che ha pulito per l'iniezione.
- Prema la penna preriempita contro la cute come mostrato nella Figura 10. La protezione scorrerà automaticamente indietro per permettere all'ago di iniettare il medicinale.
- **Tenga la penna preriempita contro la cute per 15 secondi.** Nota: La penna preriempita farà "click" fino a 10 secondi – a seconda della dose. Ulteriori 5 secondi assicurano il completo rilascio della dose.

Nota: una volta che la penna preriempita è rimossa dalla cute, la protezione dell'ago si bloccherà nella posizione.

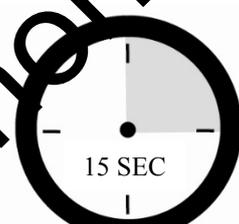


Figura 10: iniezione sulla coscia

Smaltimento del materiale usato per l'iniezione

La penna preriempita, l'ago e tutti i materiali usati per l'iniezione sono monouso e devono essere

scartati dopo l'iniezione. Smaltisca la penna preriempita usata in modo sicuro in un contenitore chiuso. Chieda all'operatore sanitario o al farmacista un contenitore appropriato.

Medicinale non più autorizzato