

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от инжекционния или инфузионен разтвор съдържа 3 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология, в 0,5 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на ДНК на вируса на хепатит В (HBV-ДНК) и хепатит В антиген (HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С

Преди да се започне лечение с IntronA, трябва да се вземат под внимание резултатите от клинични изпитвания, които сравняват IntronA и пегилиран интерферон (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти

IntronA е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-РНК) (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на IntronA при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-РНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че при някои пациенти комбинираното лечение е предизвикало изоставане в растежа, което е довело до нисък краен ръст в зряла възраст. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Косматоклетъчна левкемия

Лечение на пациенти с косматоклетъчна левкемия.

Хронична миелоидна левкемия

Монотерапия

Лечение на възрастни пациенти с филаделфийска хромозома или хронична миелоидна левкемия, положителна за bcr/abl транслокация.

Клиничният опит показва, че голям или малък хематологичен и цитогенетичен отговор се постига при болшинството от лекуваните пациенти. Големият цитогенетичен отговор се дефинира като < 34 % положителни за филаделфийска хромозома левкемични клетки в костния мозък, докато малкият отговор е ≥ 34 %, но < 90 % положителни за филаделфийска хромозома клетки в костния мозък.

Комбинирана терапия

Има данни, че комбинацията интерферон алфа-2b и цитарабин (Ara-C), приложена по време на първите 12 месеца от лечението, повишава сигнификантно процента на големия цитогенетичен отговор и удължава сигнификантно общата преживяемост на третата година в сравнение с монотерапия с интерферон алфа-2b.

Множествен миелом

Като поддържаща терапия при пациенти, при които е постигната обективна ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предхождаща индукционна химиотерапия. Настоящият клиничен опит показва, че поддържащото лечение с интерферон алфа-2b удължава фазата плато; обаче данните по отношение на общата преживяемост не са убедителни.

Фоликуларен лимфом

За лечение на фоликуларен лимфом с висок туморен товар като допълнение към подходяща индукционна химиотерапевтична схема, например подобна на CHOP. Високият туморен товар се дефинира като наличие на поне един от следните критерии: голяма туморна маса (> 7 cm), засягане на поне три или повече групи лимфни възли (като във всяка има лимфен възел > 3 cm), системни симптоми (отслабване на тегло с > 10 %, пирексия $> 38^{\circ}\text{C}$ в продължение на повече от 8 дни или нощно потене), спленомегалия под пъпната хоризонтала, прояви на обструкция от страна на важен орган или синдром на компресия, засягане на орбитата или епидурално засягане, серозни изливи или левкемия.

Карциноиден тумор

Лечение на карциноидни тумори с лимфни или чернодробни метастази и с „карциноиден синдром“.

Злокачествен меланом

Като адювантна терапия при пациенти без заболяване след операцията, но с висок риск от системен рецидив, например пациенти с първично засягане на лимфен възел или рецидив в лимфен възел (по клинични или патологоанатомични данни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички лекарствени форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи подходящата лекарствена доза и концентрация.

Ако по време на лечението с IntronA се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с IntronA трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В

Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали с 50 %, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с IntronA трябва да се спре.

Хроничен хепатит С

Възрастни

При възрастни пациенти IntronA се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия вижте КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, вижте КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни)

IntronA се прилага в комбинация с рибавирин. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти (възрастни)

Ефикасността на IntronA се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. IntronA трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

- IntronA в комбинация с рибавирин

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV-РНК на шестия месец, инфектирани с вирусен генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с високо вирусно натоварване преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV-РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

- Монотерапия с IntronA

Оптималната продължителност на монотерапията с IntronA не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с IntronA, след което да се изследва HCV-RНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV-RНК, лечението трябва да се продължи.

Нелекувани пациенти (деца и юноши)

Ефикасността и безопасността на IntronA в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на 12-а седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с IntronA/рибавирин да бъде прекратено, ако на 12-а седмица нивото на HCV-RНК е спаднало с $< 2 \log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-RНК на 24-а седмица.
- Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Косматоклетъчна левкемия

Препоръчителната доза е 2 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) както при пациенти след спленектомия, така и при пациенти, при които не е правена спленектомия. При повечето пациенти с косматоклетъчна левкемия нормализирането на един или повече хематологични показатели се постига в рамките на един до два месеца след началото на лечението с IntronA. За подобряване на всичките три хематологични показателя (гранулоцитен брой, тромбоцитен брой и хемоглобин) може да са необходими шест или повече месеца. Освен ако болестта не прогресира бързо или не се развият тежки прояви на непоносимост, трябва да се прилага тази терапевтична схема.

Хронична миелоидна левкемия

Препоръчителната доза IntronA е 4 до 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно. При някои пациенти е установено повлияване от IntronA 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно, в комбинация с цитарабин (Ara-C) 20 mg/m², приложен подкожно ежедневно в продължение на 10 дни месечно (до максимална дневна доза 40 mg). Ако левкоцитите се контролират редовно, за поддръжка на хематологична ремисия трябва да се прилага максималната толерирана доза IntronA (4 до 5 милиона IU/m² дневно).

Лечението с IntronA трябва да се спре след 8 до 12 седмици, ако не е постигната поне частична хематологична ремисия или клинично значима циторедуция.

Множествен миелом

Поддържаща терапия

При пациенти, които са в ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предшестващата индукционна химиотерапия, интерферон алфа-2b може да се прилага като монотерапия – подкожно, в доза 3 милиона IU/m² три пъти седмично (през ден).

Фоликуларен лимфом

Интерферон алфа-2b може да се прилага подкожно в доза 5 милиона IU три пъти седмично (през ден) в продължение на 18 месеца като допълнение на химиотерапията. Препоръчват се сходни с CHOP схеми, но клиничен опит има само с CHVP (циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид и преднизолон).

Карциноиден тумор

Обичайната доза е 5 милиона IU (от 3 до 9 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично (през ден). При пациенти с напреднало заболяване може да е необходима дневна доза от 5 милиона IU. Лечението трябва да се спира временно по време на и след операции. Приложението може да продължи дотогава, докато пациентът отговаря на лечението с интерферон алфа-2b.

Злокачествен меланом

Като индукционна терапия интерферон алфа-2b се прилага венозно в доза 20 милиона IU/m² дневно пет дни седмично в продължение на четири седмици; изчислената доза интерферон алфа-2b се добавя към 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции и се прилага под формата на инфузия в продължение на 20 минути (вж. точка 6.6). Препоръчителната доза за поддържащо лечение е 10 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 48 седмици.

Ако по време на лечението с интерферон алфа-2b се развият тежки нежелани реакции, особено ако гранулоцитният брой падне < 500/mm³ или аланин аминотрансферазата/аспартат аминотрансферазата (АЛАТ/АСАТ) се повишат над 5 пъти над горната граница на нормата, временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланата реакция. След това лечението с интерферон алфа-2b трябва да се възобнови в доза, равна на 50 % от предишната доза. Ако след корекцията на дозата непоносимостта персистира, или ако гранулоцитният брой спадне под < 250/mm³, или АЛАТ или АСАТ се повиши над 10 пъти над горната граница на нормата, лечението с интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

Макар оптималната (минималната) доза за пълен клиничен ефект да не е установена, пациентите трябва да бъдат лекувани в рамките на препоръчаната доза, с описаната корекция на дозата при прояви на токсичност.

IntronA може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4)
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които наскоро е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение
- Комбинация на IntronA с телбивудин

Деца и юноши

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин

Ако ще се провежда комбинирано лечение с IntronA и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)

Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опит за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с IntronA, както и по време на 6-месечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва лечението с IntronA да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване.

- Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, когато са на лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Популация на деца и юноши: Растеж и развитие (хроничен хепатит С)

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни за деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15-ия персентил понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % от децата (n=20), въпреки че са минали повече от 5 години след лечението. Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях са продължили да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението.

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай” при деца

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което при някои пациенти води до понижен краен ръст в зряла възраст.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на заболяването (най-вече фиброза), коморбидност, която може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на заболяването (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Реакции на свръхчувствителност

При лечение с IntronA рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на лекарството трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Нежелани събития, включително удължаване времето на кръвосъсирване и патология на черния дроб

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент или, в някои случаи, прекратяване на лечението с IntronA. IntronA повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза.

При пациенти с хроничен хепатит, при които се наблюдава удължаване на времето на кръвосъсирване, лечението с IntronA трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробен разпад.

Всички пациенти, които в хода на лечението с IntronA развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Хипотония

По време на лечението с IntronA или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Необходимост от подходяща хидратация

Пациентите на лечение с IntronA трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Пирексия

Пирексията може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Пациенти с инвалидизиращи заболявания

IntronA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Белодробни заболявания

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Нежелани събития от страна на очите

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с IntronA съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с IntronA. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с IntronA.

Сопор, кома и енцефалопатия

При някои пациенти, обикновено в старческа възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози IntronA са наблюдавани гърчове.

Пациенти със съществуващи сърдечни заболявания

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с IntronA, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с IntronA. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Хипертриглицеридемия

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Пациенти с псориазис и саркоидоза

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на IntronA при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Отхвърляне на трансплантиран бъбрек и черен дроб

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Автоантитела и автоимунни заболявания

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Съпътстваща химиотерапия

Приложението на IntronA в комбинация с други химиотерапевтични средства (напр. Ага-С, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност), които в резултат на едновременното приложение на лекарствените продукти може да са животозастрашаващи или фатални. Потенциално животозастрашаващите или фатални нежелани реакции, за които има най-много съобщения, са мукозит, диария, неутропения, нарушения на бъбречната функция, електролитен дисбаланс. Поради повишения риск от токсичност при съвместно приложение с химиотерапевтични продукти, необходимата доза IntronA трябва да се определи много внимателно (вж. точка 4.5). Когато IntronA се прилага с хидроксурея, е възможно зачестяване или влошаване на случаите на кожен васкулит.

Хроничен хепатит С

Комбинирана терапия с рибавирин

Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия

Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с IntronA за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с IntronA общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се подавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който IntronA променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с IntronA трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с IntronA при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с IntronA може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с IntronA не води до

възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши).

Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши

При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При други 4 % е установено транзитното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечение с IntronA трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

HCV/HIV коинфекция

При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на IntronA и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с IntronA и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Коинфекция с HCV/HIV

При пациенти с хепатит В и хепатит С коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит В. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.

Преди започване на лечение на хепатит С с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит В. Пациентите с хепатит В и хепатит С коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и венците

При пациенти на комбинирана терапия с IntronA и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонциума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с IntronA и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение при някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението с IntronA при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмици, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с IntronA може да се продължи, освен ако не се развият признаци и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се проследяват резултатите от следните чернодробни функционални тестове: АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

При пациенти на лечение за злокачествен меланом чернодробната функция и левкоцитите трябва да се контролират ежеседмично по време на индукционната фаза на лечението, а по време на поддържащата фаза – веднъж месечно.

Ефект върху фертилитета

Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

Важна информация за някои от съставките на IntronA

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложението продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

По време на лечение с IntronA с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните продукти.

Няма подробни проучвания за взаимодействия между IntronA и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на IntronA и миелосупресивни продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

Приложението на IntronA съвместно с химиотерапевтични средства (напр. Ara-C, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност) (вж. точка 4.4).

(Ако IntronA се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2a 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

IntronA трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже.

Комбинирана терапия с рибавирин

Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Жени, които са на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да предприемат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. IntronA може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин

Лечението с рибавирин е противопоказано по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с IntronA може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на IntronA в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмица за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмица за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били пирексия, отпадналост, главоболие и миалгии. Пирексия и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

Възрастни

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с IntronA или с IntronA в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU IntronA три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти,

подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и постмаркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Нечести: Редки: С неизвестна честота:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Бактериална инфекция Пневмония [§] , сепсис Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозус, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазъм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Хомицидна идеация, промяна в психическото състояние [§] , мания, биполярни разстройства
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Нечести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, зачервяване на лицето, сомнолентност, променен вкус Периферна невропатия Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки: С неизвестна честота:	Замъглено зрение Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, памуковидни ексудати [§] Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Нечести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Перикардит Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, сърдечна исхемия Конгестивна сърдечна недостатъчност, перикарден излив, аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§] Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония [#]

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, диарийни изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§] , пигментация на езика
Хепатобилиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, умора, втрисане, пирексия [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, гръдна болка, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с IntronA

[§] Вижте точка 4.4

[#]Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с IntronA.

Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение на хепатит С, са представителни за нежеланите реакции, за които има съобщения при други показания, като при някои се забелязва очакваното повишаване на честота в зависимост от по-високата доза. Например, при проучване на адювантна терапия с IntronA във висока доза при пациенти с меланом, честотата на отпадналостта, пирексията, мигалгии, неутропенията/анемията, анорексията, гаденето и повръщането, диарията, втрисането, грипоподобните симптоми, депресията, алоpecia, промяната на вкуса и виенето на свят бяха по-чести, отколкото при проучванията за лечение на хепатит С. С повишаването на дозата се повишаваше и тежестта на нежеланите реакции (3 и 4 степен по СЗО съответно при 66 % и при 14 % от пациентите) в сравнение с предимно леките и умерено тежки нежелани реакции при приложение на ниски дози. Обикновено контрол на нежеланите реакции се постигаше чрез корекция на дозата.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични продукти (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижение на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижение на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. Съобщава се за умерена и обикновено обратима панцитопения. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация и юноши

Хроничен хепатит С - Комбинирано лечение с рибавирин

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 62 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижение в персентилите на ръста (средно забавяне с 9 персентила) и персентилите на теглото (средно понижение с 13 персентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и персентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 персентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях продължават да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с

продължителност до 48 седмици с IntronA и рибавирин е наблюдавано изоставане в растежа, което при някои пациенти е довело до понижен краен ръст в зряла възраст. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от две многоцентрови клинични проучвания при деца и юноши. В рамките на системно-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, отит на средното ухо, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на дихателните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести:	Главоболие, замайване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Зачервяване на лицето, бледност
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, гнозит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, диарийни изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепатобилиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алопеция, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, пирексия [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Гръдна болка, астения, едем, болка в мястото на инжектиране

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Изследвания Много чести:	Забавяне в темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: интерферон алфа-2b, АТС код: L03AB05

IntronA е стерил, стабилен продукт, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на IntronA се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен продукт от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната здравна организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. IntronA се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони

също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, потискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV-ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m² 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива и депресия.

Хроничен хепатит С при възрастни пациенти

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с пегинтерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с IntronA с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV-РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

IntronA е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в

Таблица 3.

Комбинираното лечение с IntronA и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на IntronA поне два пъти. HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с IntronA и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с IntronA. Относителната полза от комбинираната терапия с IntronA и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с високо вирусно натоварване) (Таблица 3).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3 Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с IntronA + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусното натоварване			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R IntronA (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в Таблица 4. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 μ g/kg/седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 μ g/седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс

рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар < 800 000 IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с IntronA в комбинация с рибавирин спрямо пегилиран интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция						
	Изпитване 1¹			Изпитване 2²		
	пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден)	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ден)	р-стойност ^a	пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмица) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 150 µg/седмица.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив

В две клинични проучвания с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с IntronA е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с IntronA (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV-RНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛАТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефективност

1 071 пациенти след предшестващо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от

хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Хроничен хепатит С при педиатрична популация и юноши

Три клинични изпитвания са проведени при деца и юноши, две от които със стандартен интерферон и рибавирин, и едно с пегилиран интерферон и рибавирин. При пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, е имало по-малка вероятност за отговор, отколкото при тези, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV-РНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с IntronA 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от европейската раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. В двете многоцентрови проучвания трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови проучвания при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5 Траен вирусологичен отговор при нелекувани преди това деца и юноши	
	IntronA 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/ден
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

^a Дефиниран като HCV-РНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефективност

В 5-годишно дългосрочно обсервационно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в многоцентровите изпитвания със стандартен интерферон. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване“ на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за

развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

Резултати от клинично изпитване, проведено с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин

В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-РНК и са били лекувани с пегинтерферон алфа-2b 60 µg/m² плюс рибавирин 15 mg/kg дневно еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Всички е трябвало да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, при тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точка 4.4 в КХП на пегинтерферон алфа-2b и рибавирин). Резултатите от изпитването са обобщени в **Таблица 6**.

Таблица 6 Траен вирусологичен отговор (n ^{a,b} (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички участници		
	n = 107	
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

а: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-РНК 24 седмици след края на лечението, долна граница на откриване = 125 IU/ml.

б: n = брой отговорили/брой участници с даден генотип и определена продължителност на лечението.

с: Пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) е трябвало да получат 24-седмично лечение, докато тези с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на IntronA е проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение са сравними. C_{max} се постига три до 12 часа след приложение на по-ниската доза и шест до осем часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон са съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива са под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността е над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигат в края на инфузията, след което спадат малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения продукт, като четири часа след края на инфузията серумните нива спадат под откриваемите стойности. Периодът на полуживот е приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината са под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Серумни проби от пациенти, лекувани с IntronA в мониториран от Schering-Plough клинични проучвания, са анализирани за интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи измерените титри са ниски и обикновено не се свързват със загуба на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не е отбелязана загуба на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниските титри.

Педиатрична популация и юноши

Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в **Таблица 7**. Фармакокинетиката на IntronA и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 7 Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	IntronA 3 MU/m ² 3 пъти седмично (n = 54)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за IntronA

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 x 10⁶ IU/kg интерферон на макаци циномоглус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 x 10⁶ IU/kg/ден в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху нечовекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколенията на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Macaca mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и

180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води до ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

IntronA плюс рибавирин

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от Кратката характеристика на продукта Rebetol, ако IntronA се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хлорид
m-крезол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml разтвор (съответстващ на 3 MIU) се доставя в еднородов флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутилова гума) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

IntronA се предлага в:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 1 флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

- Опаковка от 6 флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не всички дозови форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи най-точната доза и концентрация.

Инжекционният или инфузионен разтвор IntronA може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате IntronA“).

Приготвяне на разтвор на IntronA за интравенозна инфузия: Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За изтегляне на необходимата доза IntronA може да се използва всеки IntronA инжекционен или инфузионен разтвор, но след разтварянето му в разтвор на натриев хлорид крайната му концентрация не трябва да бъде под 0,3 милиона IU/ml. Изчисленото количество IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид в сак от поливинилхлорид или стъклена банка, и се влива в рамките на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате IntronA, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли след изтегляне на необходимата доза и в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000

Дата на последно подновяване: 9 март 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от инжекционния или инфузионен разтвор съдържа 5 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология, в 0,5 ml разтвор

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на ДНК на вируса на хепатит В (HBV-ДНК) и хепатит В антиген (HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С

Преди да се започне лечение с IntronA, трябва да се вземат под внимание резултатите от клинични изпитвания, които сравняват IntronA и пегилиран интерферон (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти

IntronA е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-RНК) (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на IntronA при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-RНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че при някои пациенти комбинираното лечение е предизвикало изоставане в растежа, което е довело до нисък краен ръст в зряла възраст. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Косматоклетъчна левкемия

Лечение на пациенти с косматоклетъчна левкемия.

Хронична миелоидна левкемия

Монотерапия

Лечение на възрастни пациенти с филаделфийска хромозома или хронична миелоидна левкемия, положителна за bcr/abl транслокация.

Клиничният опит показва, че голям или малък хематологичен и цитогенетичен отговор се постига при болшинството от лекуваните пациенти. Големият цитогенетичен отговор се дефинира като < 34 % положителни за филаделфийска хромозома левкемични клетки в костния мозък, докато малкият отговор е ≥ 34 %, но < 90 % положителни за филаделфийска хромозома клетки в костния мозък.

Комбинирана терапия

Има данни, че комбинацията интерферон алфа-2b и цитарабин (Ara-C), приложена по време на първите 12 месеца от лечението, повишава сигнификантно процента на големия цитогенетичен отговор и удължава сигнификантно общата преживяемост на третата година в сравнение с монотерапия с интерферон алфа-2b.

Множествен миелом

Като поддържаща терапия при пациенти, при които е постигната обективна ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предхождаща индукционна химиотерапия. Настоящият клиничен опит показва, че поддържащото лечение с интерферон алфа-2b удължава фазата плато; обаче данните по отношение на общата преживяемост не са убедителни.

Фоликуларен лимфом

За лечение на фоликуларен лимфом с висок туморен товар като допълнение към подходяща индукционна химиотерапевтична схема, например подобна на СНОР. Високият туморен товар се дефинира като наличие на поне един от следните критерии: голяма туморна маса (> 7 cm), засягане на поне три или повече групи лимфни възли (като във всяка има лимфен възел > 3 cm), системни симптоми (отслабване на тегло с > 10 %, пирексия > 38°C в продължение на повече от 8 дни или нощно потене), спленомегалия под пъпната хоризонтала, прояви на обструкция от страна на важен орган или синдром на компресия, засягане на орбитата или епидурално засягане, серозни изливи или левкемия.

Карциноиден тумор

Лечение на карциноидни тумори с лимфни или чернодробни метастази и с „карциноиден синдром“.

Злокачествен меланом

Като адювантна терапия при радикално оперирани пациенти без заболяване след операцията, но с висок риск от системен рецидив, например пациенти с първично засягане на лимфен възел или рецидив в лимфен възел (по клинични или патологоанатомични данни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички лекарствени форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи подходящата лекарствена доза и концентрация.

Ако по време на лечението с IntronA се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с IntronA трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В

Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали с 50 %, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с IntronA трябва да се спре.

Хроничен хепатит С

Възрастни

При възрастни пациенти IntronA се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия вижте КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, вижте КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни)

IntronA се прилага в комбинация с рибавирин. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти (възрастни)

Ефикасността на IntronA се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. IntronA трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

- IntronA в комбинация с рибавирин

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV-РНК на шестия месец, инфектирани с вирусен генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с високо вирусно натоварване преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV-РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

- Монотерапия с IntronA

Оптималната продължителност на монотерапията с IntronA не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с IntronA, след което да се изследва HCV-RНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV-RНК, лечението трябва да се продължи.

Нелекувани пациенти (деца и юноши)

Ефикасността и безопасността на IntronA в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на 12-а седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с IntronA/рибавирин да бъде прекратено, ако на 12-а седмица нивото на HCV-RНК е спаднало с $< 2 \log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-RНК на 24-а седмица.
- Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Косматоклетъчна левкемия

Препоръчителната доза е 2 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) както при пациенти след спленектомия, така и при пациенти, при които не е правена спленектомия. При повечето пациенти с косматоклетъчна левкемия нормализирането на един или повече хематологични показатели се постига в рамките на един до два месеца след началото на лечението с IntronA. За подобряване на всичките три хематологични показателя (гранулоцитен брой, тромбоцитен брой и хемоглобин) може да са необходими шест или повече месеца. Освен ако болестта не прогресира бързо или не се развият тежки прояви на непоносимост, трябва да се прилага тази терапевтична схема.

Хронична миелоидна левкемия

Препоръчителната доза IntronA е 4 до 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно. При някои пациенти е установено повлияване от IntronA 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно, в комбинация с цитарабин (Ara-C) 20 mg/m², приложен подкожно ежедневно в продължение на 10 дни месечно (до максимална дневна доза 40 mg). Ако левкоцитите се контролират редовно, за поддръжка на хематологична ремисия трябва да се прилага максималната толерирана доза IntronA (4 до 5 милиона IU/m² дневно).

Лечението с IntronA трябва да се спре след 8 до 12 седмици, ако не е постигната поне частична хематологична ремисия или клинично значима циторедуция.

Множествен миелом

Поддържаща терапия

При пациенти, които са в ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предшестващата индукционна химиотерапия, интерферон алфа-2b може да се прилага като монотерапия – подкожно, в доза 3 милиона IU/m² три пъти седмично (през ден).

Фоликуларен лимфом

Интерферон алфа-2b може да се прилага подкожно в доза 5 милиона IU три пъти седмично (през ден) в продължение на 18 месеца като допълнение на химиотерапията. Препоръчват се сходни с CHOP схеми, но клиничен опит има само с CHVP (циклофосфамид, доксорубин, тенипозид и преднизолон).

Карциноиден тумор

Обичайната доза е 5 милиона IU (от 3 до 9 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично (през ден). При пациенти с напреднало заболяване може да е необходима дневна доза от 5 милиона IU. Лечението трябва да се спира временно по време на и след операции. Приложението може да продължи дотогава, докато пациентът отговаря на лечението с интерферон алфа-2b.

Злокачествен меланом

Като индукционна терапия интерферон алфа-2b се прилага венозно в доза 20 милиона IU/m² дневно пет дни седмично в продължение на четири седмици; изчислената доза интерферон алфа-2b се добавя към 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции и се прилага под формата на инфузия в продължение на 20 минути (вж. точка 6.6). Препоръчителната доза за поддържащо лечение е 10 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 48 седмици.

Ако по време на лечението с интерферон алфа-2b се развият тежки нежелани реакции, особено ако гранулоцитният брой падне < 500/mm³ или аланин аминотрансферазата/аспартат аминотрансферазата (АЛАТ/АСАТ) се повишат над 5 пъти над горната граница на нормата, временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланата реакция. След това лечението с интерферон алфа-2b трябва да се възобнови в доза, равна на 50 % от предишната доза. Ако след корекцията на дозата непоносимостта персистира, или ако гранулоцитният брой спадне под < 250/mm³, или АЛАТ или АСАТ се повиши над 10 пъти над горната граница на нормата, лечението с интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

Макар оптималната (минималната) доза за пълен клиничен ефект да не е установена, пациентите трябва да бъдат лекувани в рамките на препоръчаната доза, с описаната корекция на дозата при прояви на токсичност.

IntronA може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4)
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които наскоро е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение
- Комбинация на IntronA с телбивудин

Деца и юноши

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин

Ако ще се провежда комбинирано лечение с IntronA и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)

Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опит за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с IntronA, както и по време на 6-месечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва лечението с IntronA да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване.

- Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, когато са на лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Популация на деца и юноши: Растеж и развитие (хроничен хепатит С)

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни за деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15-ия персентил понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % от децата (n=20), въпреки че са минали повече от 5 години след лечението. Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях са продължили да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението.

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай” при деца

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което при някои пациенти води до понижен краен ръст в зряла възраст.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на заболяването (най-вече фиброза), коморбидност, която може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на заболяването (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Реакции на свръхчувствителност

При лечение с IntronA рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на лекарството трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Нежелани събития включително удължаване времето на кръвосъсирване и патология на черния дроб

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент или, в някои случаи, прекратяване на лечението с IntronA. IntronA повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза.

При пациенти с хроничен хепатит, при които се наблюдава удължаване на времето на кръвосъсирване, лечението с IntronA трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробен разпад.

Всички пациенти, които в хода на лечението с IntronA развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Хипотония

По време на лечението с IntronA или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Необходимост от подходяща хидратация

Пациентите на лечение с IntronA трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Пирексия

Пирексията може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Пациенти с инвалидизиращи заболявания

IntronA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбофлебит, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Белодробни заболявания

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Нежелани събития от страна на очите

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с IntronA съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с IntronA. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с IntronA.

Сопор, кома и енцефалопатия

При някои пациенти, обикновено в старческа възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози IntronA са наблюдавани гърчове.

Пациенти със съществуващи сърдечни заболявания

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с IntronA, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с IntronA. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Хипертриглицеридемия

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Пациенти с псориазис и саркоидоза

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на IntronA при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Отхвърляне на трансплантиран бъбрек и черен дроб

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Автоантитела и автоимунни заболявания

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Съпътстваща химиотерапия

Приложението на IntronA в комбинация с други химиотерапевтични средства (напр. Ага-С, циклофосфамид, доксорубицин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност), които в резултат на едновременното приложение на лекарствените продукти може да са животозастрашаващи или фатални. Потенциално животозастрашаващите или фатални нежелани реакции, за които има най-много съобщения, са мукозит, диария, неутропения, нарушения на бъбречната функция, електролитен дисбаланс. Поради повишения риск от токсичност при съвместно приложение с химиотерапевтични продукти, необходимата доза IntronA трябва да се определи много внимателно (вж. точка 4.5). Когато IntronA се прилага с хидроксурея, е възможно зачестяване или влошаване на случаите на кожен васкулит.

Хроничен хепатит С

Комбинирана терапия с рибавирин

Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия

Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с IntronA за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с IntronA общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се подавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който IntronA променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с IntronA трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с IntronA при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с IntronA може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с IntronA не води до

възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши).

Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши

При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При други 4 % е установено транзитното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечение с IntronA трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

HCV/HIV коинфекция

При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на IntronA и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с IntronA и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Коинфекция с HCV/HIV

При пациенти с хепатит В и хепатит С коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит В. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.

Преди започване на лечение на хепатит С с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит В. Пациентите с хепатит В и хепатит С коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и венците

При пациенти на комбинирана терапия с IntronA и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонциума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с IntronA и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение при някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението с IntronA при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с IntronA може да се продължи, освен ако не се развият признаци и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се проследяват резултатите от следните чернодробни функционални тестове: АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

При пациенти на лечение за злокачествен меланом чернодробната функция и левкоцитите трябва да се контролират ежеседмично по време на индукционната фаза на лечението, а по време на поддържащата фаза – веднъж месечно.

Ефект върху фертилитета

Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

Важна информация за някои от съставките на IntronA

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

По време на лечение с IntronA с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните продукти.

Няма подробни проучвания за взаимодействия между IntronA и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на IntronA и миелосупресивни продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

Приложението на IntronA съвместно с химиотерапевтични средства (напр. Ara-C, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност) (вж. точка 4.4).

(Ако IntronA се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2a 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

IntronA трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже.

Комбинирана терапия с рибавирин

Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Жени, които са на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да предприемат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. IntronA може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин

Лечението с рибавирин е противопоказано по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с IntronA може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на IntronA в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмица за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмица за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били пирексия, отпадналост, главоболие и миалгии. Пирексия и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

Възрастни

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с IntronA или с IntronA в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU IntronA три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и постмаркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната

класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Нечести: Редки: С неизвестна честота:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Бактериална инфекция Пневмония [§] , сепсис Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозус, васкулити, ревматоиден артрит (ново появил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазъм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Хомицидна идеация, промяна в психическото състояние [§] , мания, биполярни разстройства

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Нечести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, зачервяване на лицето, сомнолентност, променен вкус Периферна невропатия Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки: С неизвестна честота:	Замъглено зрение Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, памуковидни ексудати [§] Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Нечести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Перикардит Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, сърдечна исхемия Конгестивна сърдечна недостатъчност, перикарден излив, аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§] Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония [#]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, диарийни изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§] , пигментация на езика

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Хепатобилиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, умора, втрисане, пирексия [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, гръдна болка, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на телното

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с IntronA

§ Вижте точка 4.4

#Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с IntronA.

Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение на хепатит С, са представителни за нежеланите реакции, за които има съобщения при други показания, като при някои се забелязва очакваното повишаване на честота в зависимост от по-високата доза. Например, при проучване на адювантна терапия с IntronA във висока доза при пациенти с меланом, честотата на отпадналостта, пирексията, миалгиите, неутропенията/анемията, анорексията, гаденето и повръщането, диарията, втрисането, грипоподобните симптоми, депресията, алоpeciaта, промяната на вкуса и виенето на свят бяха по-чести, отколкото при проучванията за лечение на хепатит С. С повишаването на дозата се повишаваше и тежестта на нежеланите реакции (3 и 4 степен по СЗО съответно при 66 % и при 14 % от пациентите) в сравнение с предимно

леките и умерено тежки нежелани реакции при приложение на ниски дози. Обикновено контрол на нежеланите реакции се постигаше чрез корекция на дозата.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични продукти (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. Съобщава се за умерена и обикновено обратима панцитопения. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация и юноши

Хроничен хепатит С - Комбинирано лечение с рибавирин

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в персентилите на ръста (средно забавяне с 9 персентила) и персентилите на теглото (средно понижаване с 13 персентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и персентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 персентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях продължават да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с IntronA и рибавирин е наблюдавано изоставане в растежа, което при някои пациенти е довело до понижен краен ръст в зряла възраст. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална

лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от две многоцентрови клинични проучвания при деца и юноши. В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, отит на средното ухо, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения [§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система [§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Зачервяване на лицето, бледност

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, диарийни изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепатобилиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, пирексия [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Гръдна болка, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне в темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изјава. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: интерферон алфа-2b, АТС код: L03AB05

IntronA е стерил, стабилен продукт, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на IntronA се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен продукт от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната здравна организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. IntronA се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, потискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV-ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m^2 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива депресия.

Хроничен хепатит С при възрастни пациенти

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с пегинтерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с IntronA с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV-РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

IntronA е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с IntronA и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на IntronA поне два пъти. HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с IntronA и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с IntronA. Относителната полза от комбинираната терапия с IntronA и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с високо вирусно натоварване) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин,

получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3 Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с IntronA + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусното натоварване			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R IntronA (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с IntronA в комбинация с рибавирин спрямо пегилиран интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Изпитване 1 ¹			Изпитване 2 ²		
	пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден)	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ден)	р-стойност ^a	пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмица) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 150 µg/седмица.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив

В две клинични проучвания с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с IntronA е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с IntronA (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV-RНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛАТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефективност

1 071 пациенти след предшестващо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Хроничен хепатит С при педиатрична популация и юноши

Три клинични изпитвания са проведени при деца и юноши, две от които със стандартен интерферон и рибавирин, и едно с пегилиран интерферон и рибавирин. При пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, е имало по-малка вероятност за отговор, отколкото при тези, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV-RНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с IntronA 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от европейската раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. В двете многоцентрови проучвания трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови проучвания при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5 Траен вирусологичен отговор при нелекувани преди това деца и юноши	
	IntronA 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/ден
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

^a Дефиниран като HCV-RНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефективност

В 5-годишно дългосрочно наблюдателно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в многоцентровите изпитвания със стандартен интерферон. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа- 2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване” на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

Резултати от клинично изпитване, проведено с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин

В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-RНК и са били лекувани с пегинтерферон алфа-2b 60 µg/m² плюс рибавирин 15 mg/kg дневно еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Всички е трябвало да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, при тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точка 4.4 в КХП на пегинтерферон алфа-2b и рибавирин). Резултатите от изпитването са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Траен вирусологичен отговор (n ^{a,b} (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички участници n = 107		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението, долна граница на откриване = 125 IU/ml.

b: n = брой отговорили/брой участници с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: Пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) е трябвало да получат 24-седмично лечение, докато тези с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на IntronA е проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение са сравними. C_{max} се постига три до 12 часа след приложение на по-ниската доза и шест до осем часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон са съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива са под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността е над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигат в края на инфузията, след което спадат малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения продукт, като четири часа след края на инфузията серумните нива спадат под откриваемите стойности. Периодът на полуживот е приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината са под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Серумни проби от пациенти, лекувани с IntronA в мониторираните от Schering-Plough клинични проучвания, са анализирани за интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при

пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи измерените титри са ниски и обикновено не се свързват със загуба на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не е отбелязана загуба на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниските титри.

Педиатрична популация и юноши

Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в

Таблица 6. Фармакокинетиката на IntronA и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 6 Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 34)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	6,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за IntronA

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 x 10⁶ IU/kg интерферон на макаци циномолгус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 x 10⁶ IU/kg/ден в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху нечовекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколенията на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Mascas mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води до ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

IntronA плюс рибавирин

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от Кратката характеристика на продукта Rebetol, ако IntronA се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хлорид
m-крезол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,5 ml разтвор (съответстващ на 5 MIU) се доставя в еднородов флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутилова гума) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

IntronA се предлага в:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 1 флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковка от 6 флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не всички дозови форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи най-точната доза и концентрация.

Инжекционният или инфузионен разтвор IntronA може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате IntronA”).

Приготвяне на разтвор на IntronA за интравенозна инфузия: Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За изтегляне на необходимата доза IntronA може да се използва всеки IntronA инжекционен или инфузионен разтвор, но след разтварянето му в разтвор на натриев хлорид крайната му концентрация не трябва да бъде под 0,3 милиона IU/ml. Изчисленото количество IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид в сак от поливинилхлорид или стъклена банка, и се влива в рамките на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате IntronA, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли след изтегляне на необходимата доза и в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000
Дата на последно подновяване: 9 март 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 10 милиона IU/ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от инжекционния или инфузионен разтвор съдържа 10 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология, в 1 ml разтвор.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на ДНК на вируса на хепатит В (HBV-ДНК) и хепатит В антиген (HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С

Преди да се започне лечение с IntronA, трябва да се вземат под внимание резултатите от клинични изпитвания, които сравняват IntronA и пегилиран интерферон (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти

IntronA е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-РНК) (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на IntronA при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-РНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че при някои пациенти комбинираното лечение е предизвикало изоставане в растежа, което е довело до нисък краен ръст в зряла възраст. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Косматоклетъчна левкемия

Лечение на пациенти с косматоклетъчна левкемия.

Хронична миелоидна левкемия

Монотерапия

Лечение на възрастни пациенти с филаделфийска хромозома или хронична миелоидна левкемия, положителна за bcr/abl транслокация.

Клиничният опит показва, че голям или малък хематологичен и цитогенетичен отговор се постига при болшинството от лекуваните пациенти. Големият цитогенетичен отговор се дефинира като < 34 % положителни за филаделфийска хромозома левкемични клетки в костния мозък, докато малкият отговор е ≥ 34 %, но < 90 % положителни за филаделфийска хромозома клетки в костния мозък.

Комбинирана терапия

Има данни, че комбинацията интерферон алфа-2b и цитарабин (Ara-C), приложена по време на първите 12 месеца от лечението, повишава сигнификантно процента на големия цитогенетичен отговор и удължава сигнификантно общата преживяемост на третата година в сравнение с монотерапия с интерферон алфа-2b.

Множествен миелом

Като поддържаща терапия при пациенти, при които е постигната обективна ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предхождаща индукционна химиотерапия. Настоящият клиничен опит показва, че поддържащото лечение с интерферон алфа-2b удължава фазата плато; обаче данните по отношение на общата преживяемост не са убедителни.

Фоликуларен лимфом

За лечение на фоликуларен лимфом с висок туморен товар като допълнение към подходяща индукционна химиотерапевтична схема, например подобна на СНОР. Високият туморен товар се дефинира като наличие на поне един от следните критерии: голяма туморна маса (> 7 cm), засягане на поне три или повече групи лимфни възли (като във всяка има лимфен възел > 3 cm), системни симптоми (отслабване на тегло с > 10 %, пирексия > 38°C в продължение на повече от 8 дни или нощно потене), спленомегалия под пъпната хоризонтала, прояви на обструкция от страна на важен орган или синдром на компресия, засягане на орбитата или епидурално засягане, серозни изливи или левкемия.

Карциноиден тумор

Лечение на карциноидни тумори с лимфни или чернодробни метастази и с „карциноиден синдром“.

Злокачествен меланом

Като адювантна терапия при пациенти без заболяване след операцията, но с висок риск от системен рецидив, например пациенти с първично засягане на лимфен възел или рецидив в лимфен възел (по клинични или патологоанатомични данни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички лекарствени форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи подходящата лекарствена доза и концентрация.

Ако по време на лечението с IntronA се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с IntronA трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В

Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали с 50 %, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с IntronA трябва да се спре.

Хроничен хепатит С

Възрастни

При възрастни пациенти IntronA се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия вижте КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, вижте КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни)

IntronA се прилага в комбинация с рибавирин. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти (възрастни)

Ефикасността на IntronA се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. IntronA трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

- IntronA в комбинация с рибавирин

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV-РНК на шестия месец, инфектирани с вирусен генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с високо вирусно натоварване преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV-РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

- Монотерапия с IntronA

Оптималната продължителност на монотерапията с IntronA не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с IntronA, след което да се изследва HCV-RНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV-RНК, лечението трябва да се продължи.

Нелекувани пациенти (деца и юноши)

Ефикасността и безопасността на IntronA в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на 12-а седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с IntronA/рибавирин да бъде прекратено, ако на 12-а седмица нивото на HCV-RНК е спаднало с $< 2 \log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-RНК на 24-а седмица.
- Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Косматоклетъчна левкемия

Препоръчителната доза е 2 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) както при пациенти след спленектомия, така и при пациенти, при които не е правена спленектомия. При повечето пациенти с косматоклетъчна левкемия нормализирането на един или повече хематологични показатели се постига в рамките на един до два месеца след началото на лечението с IntronA. За подобряване на всичките три хематологични показателя (гранулоцитен брой, тромбоцитен брой и хемоглобин) може да са необходими шест или повече месеца. Освен ако болестта не прогресира бързо или не се развият тежки прояви на непоносимост, трябва да се прилага тази терапевтична схема.

Хронична миелоидна левкемия

Препоръчителната доза IntronA е 4 до 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно. При някои пациенти е установено повлияване от IntronA 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно, в комбинация с цитарабин (Ara-C) 20 mg/m², приложен подкожно ежедневно в продължение на 10 дни месечно (до максимална дневна доза 40 mg). Ако левкоцитите се контролират редовно, за поддръжка на хематологична ремисия трябва да се прилага максималната толерирана доза IntronA (4 до 5 милиона IU/m² дневно).

Лечението с IntronA трябва да се спре след 8 до 12 седмици, ако не е постигната поне частична хематологична ремисия или клинично значима циторедуция.

Множествен миелом

Поддържаща терапия

При пациенти, които са в ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предшестващата индукционна химиотерапия, интерферон алфа-2b може да се прилага като монотерапия – подкожно, в доза 3 милиона IU/m² три пъти седмично (през ден).

Фоликуларен лимфом

Интерферон алфа-2b може да се прилага подкожно в доза 5 милиона IU три пъти седмично (през ден) в продължение на 18 месеца като допълнение на химиотерапията. Препоръчват се сходни с CHOP схеми, но клиничен опит има само с CHVP (циклофосфамид, доксорубин, тенипозид и преднизолон).

Карциноиден тумор

Обичайната доза е 5 милиона IU (от 3 до 9 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично (през ден). При пациенти с напреднало заболяване може да е необходима дневна доза от 5 милиона IU. Лечението трябва да се спира временно по време на и след операции. Приложението може да продължи дотогава, докато пациентът отговаря на лечението с интерферон алфа-2b.

Злокачествен меланом

Като индукционна терапия интерферон алфа-2b се прилага венозно в доза 20 милиона IU/m² дневно пет дни седмично в продължение на четири седмици; изчислената доза интерферон алфа-2b се добавя към 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции и се прилага под формата на инфузия в продължение на 20 минути (вж. точка 6.6). Препоръчителната доза за поддържащо лечение е 10 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 48 седмици.

Ако по време на лечението с интерферон алфа-2b се развият тежки нежелани реакции, особено ако гранулоцитният брой падне < 500/mm³ или аланин аминотрансферазата/аспартат аминотрансферазата (АЛАТ/АСАТ) се повишат над 5 пъти над горната граница на нормата, временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланата реакция. След това лечението с интерферон алфа-2b трябва да се възобнови в доза, равна на 50 % от предишната доза. Ако след корекцията на дозата непоносимостта персистира, или ако гранулоцитният брой спадне под < 250/mm³, или АЛАТ или АСАТ се повиши над 10 пъти над горната граница на нормата, лечението с интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

Макар оптималната (минималната) доза за пълен клиничен ефект да не е установена, пациентите трябва да бъдат лекувани в рамките на препоръчаната доза, с описаната корекция на дозата при прояви на токсичност.

IntronA може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4)
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които наскоро е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение
- Комбинация на IntronA с телбивудин

Деца и юноши

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин

Ако ще се провежда комбинирано лечение с IntronA и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)

Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опит за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с IntronA, както и по време на 6-месечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва лечението с IntronA да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване.

- Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, когато са на лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Популация на деца и юноши: Растеж и развитие (хроничен хепатит С)

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни за деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15-ия персентил понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % от децата (n=20), въпреки че са минали повече от 5 години след лечението. Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях са продължили да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението.

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай” при деца

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което при някои пациенти води до понижен краен ръст в зряла възраст.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на заболяването (най-вече фиброза), коморбидност, която може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на заболяването (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Реакции на свръхчувствителност

При лечение с IntronA рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на лекарството трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Нежелани събития, включително удължаване времето на кръвосъсирване и патология на черния дроб

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент или, в някои случаи, прекратяване на лечението с IntronA. IntronA повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза.

При пациенти с хроничен хепатит, при които се наблюдава удължаване на времето на кръвосъсирване, лечението с IntronA трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробен разпад.

Всички пациенти, които в хода на лечението с IntronA развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Хипотония

По време на лечението с IntronA или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Необходимост от подходяща хидратация

Пациентите на лечение с IntronA трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Пирексия

Пирексията може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Пациенти с инвалидизиращи заболявания

IntronA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Белодробни заболявания

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Нежелани събития от страна на очите

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с IntronA съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с IntronA. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с IntronA.

Сопор, кома и енцефалопатия

При някои пациенти, обикновено в старческа възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози IntronA са наблюдавани гърчове.

Пациенти със съществуващи сърдечни заболявания

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с IntronA, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с IntronA. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Хипертриглицеридемия

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Пациенти с псориазис и саркоидоза

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на IntronA при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Отхвърляне на трансплантиран бъбрек и черен дроб

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Автоантитела и автоимунни заболявания

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Съпътстваща химиотерапия

Приложението на IntronA в комбинация с други химиотерапевтични средства (напр. Ага-С, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност), които в резултат на едновременното приложение на лекарствените продукти може да са животозастрашаващи или фатални. Потенциално животозастрашаващите или фатални нежелани реакции, за които има най-много съобщения, са мукозит, диария, неутропения, нарушения на бъбречната функция, електролитен дисбаланс. Поради повишения риск от токсичност при съвместно приложение с химиотерапевтични продукти, необходимата доза IntronA трябва да се определи много внимателно (вж. точка 4.5). Когато IntronA се прилага с хидроксурея, е възможно зачестяване или влошаване на случаите на кожен васкулит.

Хроничен хепатит С

Комбинирана терапия с рибавирин

Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия

Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с IntronA за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с IntronA общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се подавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който IntronA променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с IntronA трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с IntronA при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с IntronA може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с IntronA не води до

възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши).

Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши
При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При други 4 % е установено транзитното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечение с IntronA трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

HCV/HIV коинфекция

При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на IntronA и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с IntronA и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Коинфекция с HCV/HIV

При пациенти с хепатит В и хепатит С коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит В. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.

Преди започване на лечение на хепатит С с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит В. Пациентите с хепатит В и хепатит С коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и венците

При пациенти на комбинирана терапия с IntronA и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонциума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с IntronA и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение при някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението с IntronA при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмица, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с IntronA може да се продължи, освен ако не се развият признаци и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се проследяват резултатите от следните чернодробни функционални тестове: АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

При пациенти на лечение за злокачествен меланом чернодробната функция и левкоцитите трябва да се контролират ежеседмично по време на индукционната фаза на лечението, а по време на поддържащата фаза – веднъж месечно.

Ефект върху фертилитета

Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

Важна информация за някои от съставките на IntronA

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

По време на лечение с IntronA с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните продукти.

Няма подробни проучвания за взаимодействия между IntronA и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на IntronA и миелосупресивни продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

Приложението на IntronA съвместно с химиотерапевтични средства (напр. Ara-C, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност) (вж. точка 4.4).

(Ако IntronA се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2a 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

IntronA трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже.

Комбинирана терапия с рибавирин

Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Жени, които са на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да предприемат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. IntronA може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин

Лечението с рибавирин е противопоказано по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с IntronA може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на IntronA в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмица за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмица за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били пирексия, отпадналост, главоболие и миалгии. Пирексия и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

Възрастни

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с IntronA или с IntronA в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU IntronA три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и постмаркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната

класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Нечести: Редки: С неизвестна честота:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Бактериална инфекция Пневмония [§] , сепсис Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозус, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Хомицидна идеация, промяна в психическото състояние [§] , мания, биполярни разстройства

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Нечести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, зачервяване на лицето, сомнолентност, променен вкус Периферна невропатия Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки: С неизвестна честота:	Замъглено зрение Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, памуковидни ексудати [§] Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Нечести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Перикардит Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, сърдечна исхемия Конгестивна сърдечна недостатъчност, перикарден излив, аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§] Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония [#]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, диарийни изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§] , пигментация на езика

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Хепатобилиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрита Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, умора, втрисане, пирексия [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, гръдна болка, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на телното

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с IntronA

§ Вижте точка 4.4

#Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с IntronA.

Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение на хепатит С, са представителни за нежеланите реакции, за които има съобщения при други показания, като при някои се забелязва очакваното повишаване на честота в зависимост от по-високата доза. Например, при проучване на адювантна терапия с IntronA във висока доза при пациенти с меланом, честотата на отпадналостта, пирексията, миалгиите, неутропенията/анемията, анорексията, гаденето и повръщането, диарията, втрисането, грипоподобните симптоми, депресията, алоpeciaта, промяната на вкуса и виенето на свят бяха по-чести, отколкото при проучванията за лечение на хепатит С. С повишаването на дозата се повишаваше и тежестта на нежеланите реакции (3 и 4 степен по СЗО съответно при 66 % и при 14 % от пациентите) в сравнение с предимно

леките и умерено тежки нежелани реакции при приложение на ниски дози. Обикновено контрол на нежеланите реакции се постигаше чрез корекция на дозата.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични продукти (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. Съобщава се за умерена и обикновено обратима панцитопения. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация и юноши

Хроничен хепатит С - Комбинирано лечение с рибавирин

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в персентилите на ръста (средно забавяне с 9 персентила) и персентилите на теглото (средно понижаване с 13 персентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и персентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 персентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях продължават да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с IntronA и рибавирин е наблюдавано изоставане в растежа, което при някои пациенти е довело до понижен краен ръст в зряла възраст. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална

лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от две многоцентрови клинични проучвания при деца и юноши. В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, отит на средното ухо, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения [§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система [§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Зачервяване на лицето, бледност

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, диарийни изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепатобилиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, пирексия [§] , грипopodobни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Гръдна болка, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне в темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изјава. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: интерферон алфа-2b, АТС код: L03AB05

IntronA е стерил, стабилен продукт, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на IntronA се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен продукт от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната здравна организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. IntronA се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, потискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV-ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m^2 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива депресия.

Хроничен хепатит С при възрастни пациенти

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с пегинтерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с IntronA с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV-РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

IntronA е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с IntronA и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на IntronA поне два пъти. HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с IntronA и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с IntronA. Относителната полза от комбинираната терапия с IntronA и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с високо вирусно натоварване) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин,

получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3 Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с IntronA + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусното натоварване			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R IntronA (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с IntronA в комбинация с рибавирин спрямо пегилиран интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Изпитване 1 ¹			Изпитване 2 ²		
	пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден)	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ден)	р-стойност ^a	пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 µg/седмица) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 150 µg/седмица.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив

В две клинични проучвания с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с IntronA е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с IntronA (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV-RНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛАТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефективност

1 071 пациенти след предшестващо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Хроничен хепатит С при педиатрична популация и юноши

Три клинични изпитвания са проведени при деца и юноши, две от които със стандартен интерферон и рибавирин, и едно с пегилиран интерферон и рибавирин. При пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, е имало по-малка вероятност за отговор, отколкото при тези, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV-RНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с IntronA 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от европейската раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. В двете многоцентрови проучвания трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови проучвания при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5 Траен вирусологичен отговор при нелекувани преди това деца и юноши	
	IntronA 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/ден
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

^a Дефиниран като HCV-RНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефективност

В 5-годишно дългосрочно наблюдателно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в многоцентровите изпитвания със стандартен интерферон. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване” на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

Резултати от клинично изпитване, проведено с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин

В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-RНК и са били лекувани с пегинтерферон алфа-2b 60 µg/m² плюс рибавирин 15 mg/kg дневно еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Всички е трябвало да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, при тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точка 4.4 в КХП на пегинтерферон алфа-2b и рибавирин). Резултатите от изпитването са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Траен вирусологичен отговор (n ^{a,b} (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички участници n = 107		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението, долна граница на откриване = 125 IU/ml.

b: n = брой отговорили/брой участници с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: Пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) е трябвало да получат 24-седмично лечение, докато тези с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на IntronA е проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение са сравними. C_{max} се постига три до 12 часа след приложение на по-ниската доза и шест до осем часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон са съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива са под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността е над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигат в края на инфузията, след което спадат малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения продукт, като четири часа след края на инфузията серумните нива спадат под откриваемите стойности. Периодът на полуживот е приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината са под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Серумни проби от пациенти, лекувани с IntronA в мониторираните от Schering-Plough клинични проучвания, са анализирани за интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при

пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи измерените титри са ниски и обикновено не се свързват със загуба на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не е отбелязана загуба на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниските титри.

Педиатрична популация и юноши

Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в

Таблица 7. Фармакокинетиката на IntronA и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 7 Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 34)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	6,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за IntronA

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 x 10⁶ IU/kg интерферон на макаци циномолгус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 x 10⁶ IU/kg/ден в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху нечовекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколенията на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Mascas mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води до ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

IntronA плюс рибавирин

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от Кратката характеристика на продукта Rebetol, ако IntronA се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хлорид
m-крезол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

18 месеца.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25°C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

1 ml разтвор (съответстващ на 10 MIU) се доставя в еднородов флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутилова гума) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

IntronA се предлага в:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 1 флакон, 1 спринцовка от 2 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковка от 6 флакона, 6 спринцовки от 2 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 12 спринцовки от 2 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не всички дозови форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи най-точната доза и концентрация.

Инжекционният или инфузионен разтвор IntronA може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате IntronA”).

Приготвяне на разтвор на IntronA за интравенозна инфузия: Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За изтегляне на необходимата доза IntronA може да се използва всеки IntronA инжекционен или инфузионен разтвор, но след разтварянето му в разтвор на натриев хлорид крайната му концентрация не трябва да бъде под 0,3 милиона IU/ml. Изчисленото количество IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид в сак от поливинилхлорид или стъклена банка, и се влива в рамките на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате IntronA, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

Неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли след изтегляне на необходимата доза и в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000
Дата на последно подновяване: 9 март 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 18 милиона IU/3 ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от инжекционния или инфузионен разтвор съдържа 18 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология, в 3 ml разтвор.

Един милилитър от разтвора съдържа 6 милиона IU интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на ДНК на вируса на хепатит В (HBV-ДНК) и хепатит В антиген (HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С

Преди да се започне лечение с IntronA, трябва да се вземат под внимание резултатите от клинични изпитвания, които сравняват IntronA и пегилиран интерферон (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти

IntronA е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-РНК) (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на IntronA при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-РНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че при някои пациенти комбинираното лечение е предизвикало изоставане в растежа, което е довело до нисък краен ръст в зряла възраст. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Косматоклетъчна левкемия

Лечение на пациенти с косматоклетъчна левкемия.

Хронична миелоидна левкемия

Монотерапия

Лечение на възрастни пациенти с филаделфийска хромозома или хронична миелоидна левкемия, положителна за bcr/abl транслокация.

Клиничният опит показва, че голям или малък хематологичен и цитогенетичен отговор се постига при болшинството от лекуваните пациенти. Големият цитогенетичен отговор се дефинира като < 34 % положителни за филаделфийска хромозома левкемични клетки в костния мозък, докато малкият отговор е ≥ 34 %, но < 90 % положителни за филаделфийска хромозома клетки в костния мозък.

Комбинирана терапия

Има данни, че комбинацията интерферон алфа-2b и цитарабин (Ara-C), приложена по време на първите 12 месеца от лечението, повишава сигнификантно процента на големия цитогенетичен отговор и удължава сигнификантно общата преживяемост на третата година в сравнение с монотерапия с интерферон алфа-2b.

Множествен миелом

Като поддържаща терапия при пациенти, при които е постигната обективна ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предхождаща индукционна химиотерапия. Настоящият клиничен опит показва, че поддържащото лечение с интерферон алфа-2b удължава фазата плато; обаче данните по отношение на общата преживяемост не са убедителни.

Фоликуларен лимфом

За лечение на фоликуларен лимфом с висок туморен товар като допълнение към подходяща индукционна химиотерапевтична схема, например подобна на CHOP. Високият туморен товар се дефинира като наличие на поне един от следните критерии: голяма туморна маса (> 7 cm), засягане на поне три или повече групи лимфни възли (като във всяка има лимфен възел > 3 cm), системни симптоми (отслабване на тегло с > 10 %, пирексия > 38°C в продължение на повече от 8 дни или нощно потене), спленомегалия под пъпната хоризонтала, прояви на обструкция от страна на важен орган или синдром на компресия, засягане на орбитата или епидурално засягане, серозни изливи или левкемия.

Карциноиден тумор

Лечение на карциноидни тумори с лимфни или чернодробни метастази и с „карциноиден синдром“.

Злокачествен меланом

Като адювантна терапия при пациенти без заболяване след операцията, но с висок риск от системен рецидив, например пациенти с първично засягане на лимфен възел или рецидив в лимфен възел (по клинични или патологоанатомични данни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички лекарствени форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи подходящата лекарствена доза и концентрация.

Ако по време на лечението с IntronA се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с IntronA трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В

Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали с 50 %, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с IntronA трябва да се спре.

Хроничен хепатит С

Възрастни

При възрастни пациенти IntronA се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия вижте КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, вижте КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни)

IntronA се прилага в комбинация с рибавирин. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти (възрастни)

Ефикасността на IntronA се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. IntronA трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

- IntronA в комбинация с рибавирин

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV-РНК на шестия месец, инфектирани с вирусен генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с високо вирусно натоварване преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV-РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

- Монотерапия с IntronA

Оптималната продължителност на монотерапията с IntronA не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с IntronA, след което да се изследва HCV-RНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV-RНК, лечението трябва да се продължи.

Нелекувани пациенти (деца и юноши)

Ефикасността и безопасността на IntronA в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на 12-а седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с IntronA/рибавирин да бъде прекратено, ако на 12-а седмица нивото на HCV-RНК е спаднало с $< 2 \log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-RНК на 24-а седмица.
- Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Косматоклетъчна левкемия

Препоръчителната доза е 2 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) както при пациенти след спленектомия, така и при пациенти, при които не е правена спленектомия. При повечето пациенти с косматоклетъчна левкемия нормализирането на един или повече хематологични показатели се постига в рамките на един до два месеца след началото на лечението с IntronA. За подобряване на всичките три хематологични показателя (гранулоцитен брой, тромбоцитен брой и хемоглобин) може да са необходими шест или повече месеца. Освен ако болестта не прогресира бързо или не се развият тежки прояви на непоносимост, трябва да се прилага тази терапевтична схема.

Хронична миелоидна левкемия

Препоръчителната доза IntronA е 4 до 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно. При някои пациенти е установено повлияване от IntronA 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно, в комбинация с цитарабин (Ara-C) 20 mg/m², приложен подкожно ежедневно в продължение на 10 дни месечно (до максимална дневна доза 40 mg). Ако левкоцитите се контролират редовно, за поддръжка на хематологична ремисия трябва да се прилага максималната толерирана доза IntronA (4 до 5 милиона IU/m² дневно).

Лечението с IntronA трябва да се спре след 8 до 12 седмици, ако не е постигната поне частична хематологична ремисия или клинично значима циторедуция.

Множествен миелом

Поддържаща терапия

При пациенти, които са в ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предшестващата индукционна химиотерапия, интерферон алфа-2b може да се прилага като монотерапия – подкожно, в доза 3 милиона IU/m² три пъти седмично (през ден).

Фоликуларен лимфом

Интерферон алфа-2b може да се прилага подкожно в доза 5 милиона IU три пъти седмично (през ден) в продължение на 18 месеца като допълнение на химиотерапията. Препоръчват се сходни с CHOP схеми, но клиничен опит има само с CHVP (циклофосфамид, доксорубин, тенипозид и преднизолон).

Карциноиден тумор

Обичайната доза е 5 милиона IU (от 3 до 9 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично (през ден). При пациенти с напреднало заболяване може да е необходима дневна доза от 5 милиона IU. Лечението трябва да се спира временно по време на и след операции. Приложението може да продължи дотогава, докато пациентът отговаря на лечението с интерферон алфа-2b.

Злокачествен меланом

Като индукционна терапия интерферон алфа-2b се прилага венозно в доза 20 милиона IU/m² дневно пет дни седмично в продължение на четири седмици; изчислената доза интерферон алфа-2b се добавя към 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции и се прилага под формата на инфузия в продължение на 20 минути (вж. точка 6.6). Препоръчителната доза за поддържащо лечение е 10 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 48 седмици.

Ако по време на лечението с интерферон алфа-2b се развият тежки нежелани реакции, особено ако гранулоцитният брой падне < 500/mm³ или аланин аминотрансферазата/аспартат аминотрансферазата (АЛАТ/АСАТ) се повишат над 5 пъти над горната граница на нормата, временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланата реакция. След това лечението с интерферон алфа-2b трябва да се възобнови в доза, равна на 50 % от предишната доза. Ако след корекцията на дозата непоносимостта персистира, или ако гранулоцитният брой спадне под < 250/mm³, или АЛАТ или АСАТ се повиши над 10 пъти над горната граница на нормата, лечението с интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

Макар оптималната (минималната) доза за пълен клиничен ефект да не е установена, пациентите трябва да бъдат лекувани в рамките на препоръчаната доза, с описаната корекция на дозата при прояви на токсичност.

IntronA може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4)
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които наскоро е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение
- Комбинация на IntronA с телбивудин

Деца и юноши

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин

Ако ще се провежда комбинирано лечение с IntronA и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)

Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опит за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с IntronA, както и по време на 6-месечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва лечението с IntronA да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване.

- Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, когато са на лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Популация на деца и юноши: Растеж и развитие (хроничен хепатит С)

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни за деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15-ия персентил понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % от децата (n=20), въпреки че са минали повече от 5 години след лечението. Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях са продължили да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението.

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай” при деца

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което при някои пациенти води до понижен краен ръст в зряла възраст.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на заболяването (най-вече фиброза), коморбидност, която може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на заболяването (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Реакции на свръхчувствителност

При лечение с IntronA рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на лекарството трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Нежелани събития, включително удължаване времето на кръвосъсирване и патология на черния дроб

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент или, в някои случаи, прекратяване на лечението с IntronA. IntronA повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза.

При пациенти с хроничен хепатит, при които се наблюдава удължаване на времето на кръвосъсирване, лечението с IntronA трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробен разпад.

Всички пациенти, които в хода на лечението с IntronA развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Хипотония

По време на лечението с IntronA или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Необходимост от подходяща хидратация

Пациентите на лечение с IntronA трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Пирексия

Пирексията може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Пациенти с инвалидизиращи заболявания

IntronA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Белодробни заболявания

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Нежелани събития от страна на очите

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с IntronA съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с IntronA. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с IntronA.

Сопор, кома и енцефалопатия

При някои пациенти, обикновено в старческа възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози IntronA са наблюдавани гърчове.

Пациенти със съществуващи сърдечни заболявания

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с IntronA, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с IntronA. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Хипертриглицеридемия

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Пациенти с псориазис и саркоидоза

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на IntronA при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Отхвърляне на трансплантиран бъбрек и черен дроб

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Автоантитела и автоимунни заболявания

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Съпътстваща химиотерапия

Приложението на IntronA в комбинация с други химиотерапевтични средства (напр. Ага-С, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност), които в резултат на едновременното приложение на лекарствените продукти може да са животозастрашаващи или фатални. Потенциално животозастрашаващите или фатални нежелани реакции, за които има най-много съобщения, са мукозит, диария, неутропения, нарушения на бъбречната функция, електролитен дисбаланс. Поради повишения риск от токсичност при съвместно приложение с химиотерапевтични продукти, необходимата доза IntronA трябва да се определи много внимателно (вж. точка 4.5). Когато IntronA се прилага с хидроксурея, е възможно зачестяване или влошаване на случаите на кожен васкулит.

Хроничен хепатит С

Комбинирана терапия с рибавирин

Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия

Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с IntronA за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с IntronA общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се подавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който IntronA променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с IntronA трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с IntronA при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с IntronA може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с IntronA не води до

възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши).

Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши

При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При други 4 % е установено транзитното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечение с IntronA трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

HCV/HIV коинфекция

При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на IntronA и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с IntronA и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Коинфекция с HCV/HIV

При пациенти с хепатит В и хепатит С коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит В. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.

Преди започване на лечение на хепатит С с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит В. Пациентите с хепатит В и хепатит С коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и венците

При пациенти на комбинирана терапия с IntronA и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонтума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с IntronA и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение при някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението с IntronA при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмици, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с IntronA може да се продължи, освен ако не се развият признаци и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се проследяват резултатите от следните чернодробни функционални тестове: АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

При пациенти на лечение за злокачествен меланом чернодробната функция и левкоцитите трябва да се контролират ежеседмично по време на индукционната фаза на лечението, а по време на поддържащата фаза – веднъж месечно.

Ефект върху фертилитета

Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

Важна информация за някои от съставките на IntronA

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 3 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложението продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

По време на лечение с IntronA с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните продукти.

Няма подробни проучвания за взаимодействията между IntronA и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на IntronA и миелосупресивни продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

Приложението на IntronA съвместно с химиотерапевтични средства (напр. Ara-C, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност) (вж. точка 4.4).

(Ако IntronA се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2a 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

IntronA трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже.

Комбинирана терапия с рибавирин

Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Жени, които са на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да предприемат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. IntronA може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин

Лечението с рибавирин е противопоказано по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с IntronA може да се почувстват отпаднали, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на IntronA в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмица за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмица за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били пирексия, отпадналост, главоболие и миалгии. Пирексия и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

Възрастни

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с IntronA или с IntronA в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU IntronA три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и постмаркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната

класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Нечести: Редки: С неизвестна честота:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Бактериална инфекция Пневмония [§] , сепсис Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозус, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазъм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Хомицидна идеация, промяна в психическото състояние [§] , мания, биполярни разстройства

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Нечести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, зачервяване на лицето, сомнолентност, променен вкус Периферна невропатия Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки: С неизвестна честота:	Замъглено зрение Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кървоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, памуковидни ексудати [§] Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Нечести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Перикардит Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, сърдечна исхемия Конгестивна сърдечна недостатъчност, перикарден излив, аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§] Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония [#]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, диарийни изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§] , пигментация на езика

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Хепатобилиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, умора, втрисане, пирексия [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, гръдна болка, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с IntronA

§ Вижте точка 4.4

#Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с IntronA.

Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение на хепатит С, са представителни за нежеланите реакции, за които има съобщения при други показания, като при някои се забелязва очакваното повишаване на честота в зависимост от по-високата доза. Например, при проучване на адювантна терапия с IntronA във висока доза при пациенти с меланом, честотата на отпадналостта, пирексията, миалгиите, неутропенията/анемията, анорексията, гаденето и повръщането, диарията, втрисането, грипоподобните симптоми, депресията, алоpeciaта, промяната на вкуса и виенето на свят бяха по-чести, отколкото при проучванията за лечение на хепатит С. С повишаването на дозата се повишаваше и тежестта на нежеланите реакции (3 и 4 степен по СЗО съответно при 66 % и при 14 % от пациентите) в сравнение с предимно

леките и умерено тежки нежелани реакции при приложение на ниски дози. Обикновено контрол на нежеланите реакции се постигаше чрез корекция на дозата.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични продукти (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. Съобщава се за умерена и обикновено обратима панцитопения. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация и юноши

Хроничен хепатит С - Комбинирано лечение с рибавирин

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в персентилите на ръста (средно забавяне 9 персентила) и персентилите на теглото (средно понижаване с 13 персентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и персентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 персентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях продължават да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с IntronA и рибавирин е наблюдавано изоставане в растежа, което при някои пациенти е довело до понижен краен ръст в зряла възраст. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална

лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от две многоцентрови клинични проучвания при деца и юноши. В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, отит на средното ухо, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения [§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система [§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Зачервяване на лицето, бледност

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, диарийни изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепатобилиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, пирексия [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Гръдна болка, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне в темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изява. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: интерферон алфа-2b, АТС код: L03AB05

IntronA е стерил, стабилен продукт, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на IntronA се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен продукт от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната Здравна Организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. IntronA се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, потискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV-ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m^2 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива депресия.

Хроничен хепатит С при възрастни пациенти

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с ПЕГ-интерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с IntronA с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV-РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

IntronA е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с IntronA и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на IntronA поне два пъти. HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с IntronA и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с IntronA. Относителната полза от комбинираната терапия с IntronA и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с високо вирусно натоварване) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин,

получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3 Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с IntronA + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусното натоварване			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R IntronA (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с IntronA в комбинация с рибавирин спрямо пегилиран интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Изпитване 1 ¹			Изпитване 2 ²		
	пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден)	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ден)	р-стойност ^a	пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмица) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 150 µg/седмица.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив

В две клинични проучвания с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с IntronA е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с IntronA (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV-RНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛАТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефективност

1 071 пациенти след предшестващо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Хроничен хепатит С при педиатрична популация и юноши

Три клинични изпитвания са проведени при деца и юноши, две от които със стандартен интерферон и рибавирин, и едно с пегилиран интерферон и рибавирин. При пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, е имало по-малка вероятност за отговор, отколкото при тези, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсирани хроничен хепатит С и HCV-RНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с IntronA 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от европейската раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. В двете многоцентрови проучвания трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови проучвания при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5 Траен вирусологичен отговор при нелекувани преди това деца и юноши	
	IntronA 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/ден
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

^a Дефиниран като HCV-RНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефективност

В 5-годишно дългосрочно наблюдателно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в многоцентровите изпитвания със стандартен интерферон. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин води до дългосрочно почистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване“ на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

Резултати от клинично изпитване, проведено с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин

В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-RНК и са били лекувани с пегинтерферон алфа-2b 60 µg/m² плюс рибавирин 15 mg/kg дневно еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Всички е трябвало да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, при тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точка 4.4 в КХП на пегинтерферон алфа-2b и рибавирин). Резултатите от изпитването са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Траен вирусологичен отговор (n ^{a,b} (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички участници n = 107		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението, долна граница на откриване = 125 IU/ml.

b: n = брой отговорили/брой участници с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: Пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) е трябвало да получат 24-седмично лечение, докато тези с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на IntronA е проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение са сравними. C_{max} се постига три до 12 часа след приложение на по-ниската доза и шест до осем часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон са съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива са под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността е над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигат в края на инфузията, след което спадат малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения продукт, като четири часа след края на инфузията серумните нива спадат под откриваемите стойности. Периодът на полуживот е приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината са под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Серумни проби от пациенти, лекувани с IntronA в мониторираните от Schering-Plough клинични проучвания, са анализирани за интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при

пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи измерените титри са ниски и обикновено не се свързват със загуба на отговор или други аутоимунни феномени. При пациенти с хепатит не е отбелязана загуба на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниските титри.

Педиатрична популация и юноши

Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в

Таблица 7. Фармакокинетиката на IntronA и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 7 Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 34)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	6,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за IntronA

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 x 10⁶ IU/kg интерферон на макаци циномолгус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 x 10⁶ IU/kg/ден в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху нечовекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколенията на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Mascas mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води до ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

IntronA плюс рибавирин

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от Кратката характеристика на продукта Rebetol, ако IntronA се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хлорид
m-крезол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първото отваряне на контейнера, продуктът остава химически и физически стабилен в продължение на 28 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, продуктът може да се съхранява максимум 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25 °C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

3 ml разтвор (съответстващ на 18 MIU) се доставя в многодозов флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутилова гума) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

IntronA се предлага в:

- Опаковка от 1 флакон

- Опаковка от 1 флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковка от 1 флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване
- Опаковка от 2 флакона
- Опаковка от 2 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковка от 2 флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона
- Опаковка от 12 флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не всички дозови форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи най-точната доза и концентрация.

Инжекционният или инфузионен разтвор IntronA може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате IntronA“).

Приготвяне на разтвор на IntronA за интравенозна инфузия: Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За изтегляне на необходимата доза IntronA може да се използва всеки IntronA инжекционен или инфузионен разтвор, но след разтварянето му в разтвор на натриев хлорид крайната му концентрация не трябва да бъде под 0,3 милиона IU/ml. Изчисленото количество IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид в сак от поливинилхлорид или стъклена банка, и се влива в рамките на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате IntronA, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/023
EU/1/99/127/024
EU/1/99/127/025
EU/1/99/127/026
EU/1/99/127/041
EU/1/99/127/042
EU/1/99/127/045
EU/1/99/127/046
EU/1/99/127/047

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000
Дата на последно подновяване: 9 март 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон от инжекционния или инфузионен разтвор съдържа 25 милиона IU рекомбинантен интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b), получен от *E. coli* по рекомбинантна ДНК технология, в 2,5 ml разтвор.

Един милилитър от разтвора съдържа 10 милиона IU интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен или инфузионен разтвор
Бистър и безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Хроничен хепатит В

Лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит В, свързан с данни за хепатит В вирусна репликация (наличие на ДНК на вируса на хепатит В (HBV-ДНК) и хепатит В антиген (HBeAg), повишена аланин аминотрансфераза (АЛАТ) и хистологично доказано чернодробно възпаление и/или фиброза.

Хроничен хепатит С

Преди да се започне лечение с IntronA, трябва да се вземат под внимание резултатите от клинични изпитвания, които сравняват IntronA и пегилиран интерферон (вж. точка 5.1).

Възрастни пациенти

IntronA е показан за лечение на възрастни пациенти с хроничен хепатит С с повишени трансаминази, без данни за чернодробна декомпенсация, които са позитивни за РНК на вируса на хепатит С (HCV-РНК) (вж. точка 4.4).

Най-удачният начин за приложение на IntronA при това показание е в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA е показан в комбинация с рибавирин за лечение на деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, нелекувани преди това, без чернодробна декомпенсация, които са HCV-РНК позитивни.

При вземане на решение дали лечението да бъде отложено до достигане на зрялост е важно да се има предвид, че при някои пациенти комбинираното лечение е предизвикало изоставане в растежа, което е довело до нисък краен ръст в зряла възраст. Решението за лечение трябва да се взема индивидуално за всеки отделен случай (вж. точка 4.4).

Косматоклетъчна левкемия

Лечение на пациенти с косматоклетъчна левкемия.

Хронична миелоидна левкемия

Монотерапия

Лечение на възрастни пациенти с филаделфийска хромозома или хронична миелоидна левкемия, положителна за bcr/abl транслокация.

Клиничният опит показва, че голям или малък хематологичен и цитогенетичен отговор се постига при болшинството от лекуваните пациенти. Големият цитогенетичен отговор се дефинира като < 34 % положителни за филаделфийска хромозома левкемични клетки в костния мозък, докато малкият отговор е $\geq 34\%$, но < 90 % положителни за филаделфийска хромозома клетки в костния мозък.

Комбинирана терапия

Има данни, че комбинацията интерферон алфа-2b и цитарабин (Ara-C), приложена по време на първите 12 месеца от лечението, повишава сигнификантно процента на големия цитогенетичен отговор и удължава сигнификантно общата преживяемост на третата година в сравнение с монотерапия с интерферон алфа-2b.

Множествен миелом

Като поддържаща терапия при пациенти, при които е постигната обективна ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предхождаща индукционна химиотерапия. Настоящият клиничен опит показва, че поддържащото лечение с интерферон алфа-2b удължава фазата плато; обаче данните по отношение на общата преживяемост не са убедителни.

Фоликуларен лимфом

За лечение на фоликуларен лимфом с висок туморен товар като допълнение към подходяща индукционна химиотерапевтична схема, например подобна на CHOP. Високият туморен товар се дефинира като наличие на поне един от следните критерии: голяма туморна маса ($> 7\text{ cm}$), засягане на поне три или повече групи лимфни възли (като във всяка има лимфен възел $> 3\text{ cm}$), системни симптоми (отслабване на тегло с $> 10\%$, пирексия $> 38^\circ\text{C}$ в продължение на повече от 8 дни или нощно потене), спленомегалия под пъпната хоризонтала, прояви на обструкция от страна на важен орган или синдром на компресия, засягане на орбитата или епидурално засягане, серозни изливи или левкемия.

Карциноиден тумор

Лечение на карциноидни тумори с лимфни или чернодробни метастази и с „карциноиден синдром“.

Злокачествен меланом

Като адювантна терапия при пациенти без заболяване след операцията, но с висок риск от системен рецидив, например пациенти с първично засягане на лимфен възел или рецидив в лимфен възел (по клинични или патологоанатомични данни).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да се започва от лекар с опит в лечението на съответното заболяване.

Не всички лекарствени форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи подходящата лекарствена доза и концентрация.

Ако по време на лечението с IntronA се развият нежелани лекарствени реакции, без значение от показанието за лечение, коригирайте дозата или временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланите реакции. Ако след възстановяване на лечението в подходяща доза проявите на непоносимост започнат да персистират или рецидивират, или ако болестта показва белези на прогресия, лечението с IntronA трябва да се прекрати. По преценка на лекаря, пациентът може сам да си инжектира лекарството при лечение в поддържащи дози, прилагани подкожно.

Хроничен хепатит В

Препоръчителната доза е от 5 до 10 милиона IU, приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 4 до 6 месеца.

Прилаганата доза трябва да се намали с 50 %, ако се развият хематологични отклонения (левкоцити $< 1\,500/\text{mm}^3$, гранулоцити $< 1\,000/\text{mm}^3$, тромбоцити $< 100\,000/\text{mm}^3$). В случай на развитие на тежка левкопения ($< 1\,200/\text{mm}^3$), тежка неутропения ($< 750/\text{mm}^3$) или тежка тромбоцитопения ($< 70\,000/\text{mm}^3$), лечението трябва да се спре.

При всички пациенти, при които след 3 до 4 месеца лечение (в максималната толерирана доза) не се установи понижение на серумните нива на HBV ДНК, лечението с IntronA трябва да се спре.

Хроничен хепатит С

Възрастни

При възрастни пациенти IntronA се прилага подкожно в доза 3 милиона IU три пъти седмично (през ден), без значение дали се прилага като монотерапия или в комбинация с рибавирин.

Деца над 3-годишна възраст и юноши

IntronA се прилага подкожно в доза $3\text{ MIU}/\text{m}^2$ три пъти седмично (през ден) в комбинация с рибавирин капсули или перорален разтвор, два пъти дневно (сутрин и вечер) с храна.

(За дозировката на рибавирин капсули и препоръките за корекция на дозата при комбинираната терапия вижте КХП на рибавирин капсули. За деца, чието телесно тегло е $< 47\text{ kg}$ или които не могат да преглъщат капсулите, вижте КХП на рибавирин перорален разтвор).

Пациенти с рецидив (възрастни)

IntronA се прилага в комбинация с рибавирин. Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 6-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде 6 месеца.

Нелекувани пациенти (възрастни)

Ефикасността на IntronA се повишава, когато се прилага в комбинация с рибавирин. IntronA трябва да се прилага като монотерапия основно в случаи на непоносимост или наличие на противопоказания за лечение с рибавирин.

- IntronA в комбинация с рибавирин

Въз основа на резултатите от клиничните проучвания, данните от които са за 12-месечни курсове на лечение, се препоръчва продължителността на лечението с IntronA в комбинация с рибавирин да бъде поне 6 месеца.

При пациенти, негативни за HCV-РНК на шестия месец, инфектирани с вирусен генотип 1 (определен преди започване на лечението) и с високо вирусно натоварване преди започване на лечението, то трябва да продължи още 6 месеца (т.е. до обща продължителност 12 месеца).

В съображение при преценката за продължаване на терапията до общо 12 месеца трябва да се взимат и други неблагоприятни прогностични фактори (възраст > 40 години, мъжки пол, мостова фиброза).

По време на клиничните проучвания при пациентите, при които не е постигнат вирусологичен отговор след 6-месечно лечение (HCV-РНК под долната граница на откриване), не се постига и траен вирусологичен отговор (HCV-РНК под долната граница на откриване шест месеца след края на лечението).

- Монотерапия с IntronA

Оптималната продължителност на монотерапията с IntronA не е установена с точност, но се препоръчва лечението да продължава между 12 и 18 месеца.

Препоръчва се поне 3- до 4-месечна продължителност на монотерапията с IntronA, след което да се изследва HCV-RНК. При пациентите, в серума на които не се открива HCV-RНК, лечението трябва да се продължи.

Нелекувани пациенти (деца и юноши)

Ефикасността и безопасността на IntronA в комбинация с рибавирин са проучени при деца и юноши, нелекувани преди това за хроничен хепатит С.

Продължителност на лечението при деца и юноши

- Генотип 1: Препоръчителната продължителност на лечението е една година. При пациенти, при които на 12-а седмица не е постигнат вирусологичен отговор, е малко вероятно да се постигне траен вирусологичен отговор (негативна прогностична стойност 96 %). Затова се препоръчва лечението при деца и юноши с IntronA/рибавирин да бъде прекратено, ако на 12-а седмица нивото на HCV-RНК е спаднало с $< 2 \log_{10}$ в сравнение с нивото преди започване на лечението или ако имат доловими нива на HCV-RНК на 24-а седмица.
- Генотип 2/3: Препоръчителната продължителност на лечението е 24 седмици.

Косматоклетъчна левкемия

Препоръчителната доза е 2 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) както при пациенти след спленектомия, така и при пациенти, при които не е правена спленектомия. При повечето пациенти с косматоклетъчна левкемия нормализирането на един или повече хематологични показатели се постига в рамките на един до два месеца след началото на лечението с IntronA. За подобряване на всичките три хематологични показателя (гранулоцитен брой, тромбоцитен брой и хемоглобин) може да са необходими шест или повече месеца. Освен ако болестта не прогресира бързо или не се развият тежки прояви на непоносимост, трябва да се прилага тази терапевтична схема.

Хронична миелоидна левкемия

Препоръчителната доза IntronA е 4 до 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно. При някои пациенти е установено повлияване от IntronA 5 милиона IU/m², приложени подкожно ежедневно, в комбинация с цитарабин (Ara-C) 20 mg/m², приложен подкожно ежедневно в продължение на 10 дни месечно (до максимална дневна доза 40 mg). Ако левкоцитите се контролират редовно, за поддръжка на хематологична ремисия трябва да се прилага максималната толерирана доза IntronA (4 до 5 милиона IU/m² дневно).

Лечението с IntronA трябва да се спре след 8 до 12 седмици, ако не е постигната поне частична хематологична ремисия или клинично значима циторедуция.

Множествен миелом

Поддържаща терапия

При пациенти, които са в ремисия (понижение с над 50 % на миеломния протеин) след предшестващата индукционна химиотерапия, интерферон алфа-2b може да се прилага като монотерапия – подкожно, в доза 3 милиона IU/m² три пъти седмично (през ден).

Фоликуларен лимфом

Интерферон алфа-2b може да се прилага подкожно в доза 5 милиона IU три пъти седмично (през ден) в продължение на 18 месеца като допълнение на химиотерапията. Препоръчват се сходни с CHOP схеми, но клиничен опит има само с CHVP (циклофосфамид, доксорубин, тенипозид и преднизолон).

Карциноиден тумор

Обичайната доза е 5 милиона IU (от 3 до 9 милиона IU), приложени подкожно три пъти седмично (през ден). При пациенти с напреднало заболяване може да е необходима дневна доза от 5 милиона IU. Лечението трябва да се спира временно по време на и след операции. Приложението може да продължи дотогава, докато пациентът отговаря на лечението с интерферон алфа-2b.

Злокачествен меланом

Като индукционна терапия интерферон алфа-2b се прилага венозно в доза 20 милиона IU/m² дневно пет дни седмично в продължение на четири седмици; изчислената доза интерферон алфа-2b се добавя към 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции и се прилага под формата на инфузия в продължение на 20 минути (вж. точка 6.6). Препоръчителната доза за поддържащо лечение е 10 милиона IU/m², приложени подкожно три пъти седмично (през ден) в продължение на 48 седмици.

Ако по време на лечението с интерферон алфа-2b се развият тежки нежелани реакции, особено ако гранулоцитният брой падне < 500/mm³ или аланин аминотрансферазата/аспартат аминотрансферазата (АЛАТ/АСАТ) се повишат над 5 пъти над горната граница на нормата, временно спрете лечението до отзвучаване на нежеланата реакция. След това лечението с интерферон алфа-2b трябва да се възобнови в доза, равна на 50 % от предишната доза. Ако след корекцията на дозата непоносимостта персистира, или ако гранулоцитният брой спадне под < 250/mm³, или АЛАТ или АСАТ се повиши над 10 пъти над горната граница на нормата, лечението с интерферон алфа-2b трябва да се прекрати.

Макар оптималната (минималната) доза за пълен клиничен ефект да не е установена, пациентите трябва да бъдат лекувани в рамките на препоръчаната доза, с описаната корекция на дозата при прояви на токсичност.

IntronA може да се прилага както чрез стъклени, така и чрез пластмасови спринцовки за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Анамнеза за тежко предшестващо сърдечно заболяване, напр. неовладяна застойна сърдечна недостатъчност, пресен инфаркт на миокарда, тежка аритмия
- Тежко нарушение на бъбречната или чернодробната функция, включително и такова, предизвикано от метастази
- Епилепсия и/или нарушени функции на централната нервна система (ЦНС) (вж. точка 4.4)
- Хроничен хепатит с декомпенсирана чернодробна цироза
- Хроничен хепатит при пациенти, които са или са били на лечение с имunosупресори с изключение на пациентите, при които наскоро е спряно краткосрочно лечение с кортикостероиди
- Автоимунен хепатит или анамнеза за автоимунно заболяване, имunosупресирани пациенти след трансплантация
- Предшестващо заболяване на щитовидната жлеза, което не може да бъде овладяно със стандартно лечение
- Комбинация на IntronA с телбивудин

Деца и юноши

- Анамнеза за тежко психично заболяване, особено за тежка депресия, суицидни мисли или опит за самоубийство.

Комбинирано лечение с рибавирин

Ако ще се провежда комбинирано лечение с IntronA и рибавирин при пациент с хроничен хепатит С, направете справка и с КХП на рибавирин.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Психични нарушения и нарушения на централната нервна система (ЦНС)

Тежки нежелани реакции от страна на ЦНС, в частност депресия, суицидни мисли и опит за самоубийство, са наблюдавани при някои пациенти по време на лечение с IntronA, както и по време на 6-месечния период на проследяване след края на лечението. Съобщенията за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване са по-чести при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, в сравнение с тези при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастни, при деца и юноши се срещат и други психични нежелани реакции (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност). Другите наблюдавани нежелани реакции от страна на ЦНС като агресивно поведение (понякога насочено към други хора като например хомицидна идеация), биполарни разстройства, мания, объркване и нарушение на съзнанието, са били наблюдавани при лечение с алфа интерферони. Пациентите трябва да бъдат следени стриктно за признаци и симптоми на психични нарушения. Ако се развият подобни симптоми, лекуващият лекар трябва да има предвид, че те могат да станат сериозни и трябва да се обсъди необходимостта от подходящо лечение. Ако психичните нарушения персистират или се влошават, или ако пациентът развие суицидни или хомицидни мисли, се препоръчва лечението с IntronA да се спре, а пациентът да остане под строг контрол, като при нужда се започне подходящо психиатрично лечение.

Пациенти със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова:

Ако при възрастен пациент със съпътстващо тежко психично заболяване или анамнеза за такова се прецени, че се налага лечение с интерферон алфа-2b, то трябва да се започне само след подходящо индивидуализирано уточняване и лечение на психичното заболяване.

- Употребата на интерферон алфа-2b при деца и юноши с анамнеза за тежко психично заболяване е противопоказана (вж. точка 4.3).

Пациенти, употребяващи/злоупотребяващи с вещества:

Пациенти с HCV-инфекция и нарушения, свързани със съпътстваща употреба/злоупотреба с вещества (алкохол, канабис и т.н.) са с повишен риск за развитие на психични нарушения или обостряне на вече съществуващи такива, когато са на лечение с алфа интерферон. Ако при тези пациенти лечението с алфа интерферон се смята за необходимо, наличието на съпътстващи психични заболявания и потенциалната употреба на вещества трябва внимателно да се оцени и контролира по подходящ начин преди започване на терапията. Ако е необходимо трябва да се обсъди интердисциплинарен подход, включващ психотерапевт или специалист по лечение на зависимости за оценка, лечение и проследяване на пациента. Пациентите трябва да бъдат внимателно мониторираны по време на лечението и дори след неговото преустановяване. Препоръчва се ранна намеса при повторна поява или развитие на психични нарушения или употреба на вещества.

Популация на деца и юноши: Растеж и развитие (хроничен хепатит С)

По време на лечението с интерферон (стандартен и пегилиран)/рибавирин при пациенти на възраст от 3 до 17 години, продължаващо до 48 седмици, често са наблюдава загуба на тегло и забавяне на растежа (вж. точки 4.8 и 5.1). Наличните дългосрочни данни за деца, лекувани с комбинация от стандартен интерферон/рибавирин, показват също така значително забавяне в растежа (> 15-ия персентил понижение на ръста в персентили в сравнение с изходните стойности) при 21 % от децата (n=20), въпреки че са минали повече от 5 години след лечението. Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях са продължили да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението.

Оценка на съотношението полза/риск „случай по случай“ при деца

Очакваната полза от лечението трябва да бъде оценена внимателно спрямо данните за безопасност от клиничните изпитвания при деца и юноши (вж. точки 4.8 и 5.1).

- Важно е да се има предвид, че комбинираното лечение предизвиква забавяне на растежа, което при някои пациенти води до понижен краен ръст в зряла възраст.
- Рискът трябва да бъде преценен в зависимост от особеностите на заболяването при детето – като данни за прогресия на заболяването (най-вече фиброза), коморбидност, която може да окаже отрицателно влияние върху прогресията на заболяването (като коинфекция с HIV), както и прогностичните фактори за отговор (HCV-генотип и вирусно натоварване).

Когато това е възможно, детето трябва да бъде лекувано след бързото израстване през пубертета, за да се намали рискът от забавяне на растежа. Няма данни за дългосрочните ефекти върху половото съзряване.

Реакции на свръхчувствителност

При лечение с IntronA рядко са наблюдавани остри реакции на свръхчувствителност към интерферон алфа-2b (напр. уртикария, ангиоедем, бронхоспазм, анафилаксия). Ако се развие подобна реакция, приложението на лекарството трябва да се спре и да се започне подходящо лечение. Преходните обриви не налагат спиране на лечението.

Нежелани събития, включително удължаване времето на кръвосъсирване и патология на черния дроб

Умерено тежките и тежките нежелани реакции могат да налагат корекция на дозата при конкретния пациент или, в някои случаи, прекратяване на лечението с IntronA. IntronA повишава риска от чернодробна декомпенсация и смърт при пациенти с цироза.

При пациенти с хроничен хепатит, при които се наблюдава удължаване на времето на кръвосъсирване, лечението с IntronA трябва да се спре, защото това може да е белег на чернодробен разпад.

Всички пациенти, които в хода на лечението с IntronA развият нарушения на чернодробната функция, трябва да бъдат поставени под стриктен контрол и, ако признаците и симптомите прогресират, лечението трябва да се спре.

При пациенти с цироза чернодробните ензими и чернодробната функция трябва внимателно да се проследяват.

Хипотония

По време на лечението с IntronA или до два дни след края му може да се развие хипотония, която да налага поддържащо лечение.

Необходимост от подходяща хидратация

Пациентите на лечение с IntronA трябва да приемат достатъчно течности, понеже са наблюдавани случаи на хипотония поради дехидратация. В някои случаи може да са необходими венозни вливания.

Пирексия

Пирексията може да бъде свързана с грипоподобния синдром, за какъвто се съобщава често по време на лечението с интерферон, но трябва да се изключат и други причини за персистираща пирексия.

Пациенти с инвалидизиращи заболявания

IntronA трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с инвалидизиращи заболявания, например при болни с анамнеза за белодробни заболявания (като хронична обструктивна белодробна болест) или захарен диабет със склонност към кетоацидоза. С повишено внимание трябва да се прилага и при пациенти с нарушения на коагулацията (напр. тромбоза, тромбоза, белодробна тромбоемболия) или тежка миелосупресия.

Белодробни заболявания

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.5). При всеки пациент, при когото се развият пирексия, кашлица, диспнея или други симптоми от страна на дихателната система, трябва да се направи рентгенография на гръден кош. Ако на рентгенографията се виждат белодробни инфилтрати или ако има данни за нарушения в белодробната функция, пациентът трябва да бъде проследяван стриктно и, ако е необходимо, лечението с интерферон алфа трябва да бъде спряно. Макар подобни съобщения да са по-чести при пациенти с хроничен хепатит С, такива има и при пациенти с онкологични заболявания, лекувани с интерферон алфа. Навременното спиране на лечението с интерферон алфа и лечението с кортикостероиди изглежда водят до бързо отзвучаване на нежеланите реакции от страна на дихателната система.

Нежелани събития от страна на очите

Има редки съобщения за нежелани реакции от страна на очите (вж. точка 4.8), включително кръвоизлив в ретината, памуковидни ексудати, серозно отлепване на ретината и ретинална артериална или венозна оклузия след лечение с интерферон алфа. При всички пациенти преди лечението трябва да се прави очен преглед. При всеки пациент, който в хода на лечението с IntronA съобщи за промяна на зрителната острота или зрителното поле, както и за други симптоми от страна на очите, трябва да се направи обстоен очен преглед. Особено при пациентите със заболявания, които могат да доведат до развитие на ретинопатия, например захарен диабет или хипертония, се препоръчват редовни очни прегледи по време на лечението с IntronA. При пациенти, при които се развият заболявания на очите, или се влошат съществуващи такива, трябва да се обсъди спиране на лечението с IntronA.

Сопор, кома и енцефалопатия

При някои пациенти, обикновено в старческа възраст и лекувани с високи дози, са наблюдавани сопор и кома, включително енцефалопатия. Тези нежелани реакции обикновено са обратими, но при някои пациенти възстановяването е продължило до три седмици. Макар и много рядко, при лечение с високи дози IntronA са наблюдавани гърчове.

Пациенти със съществуващи сърдечни заболявания

Възрастните пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, инфаркт на миокарда и/или аритмии, при които е необходимо лечение с IntronA, трябва да са под строг контрол. Препоръчва се при пациентите с предшестващо сърдечно заболяване и/или рак в напреднал стадий, преди започване на лечението и в хода на лечението да се прави ЕКГ. Аритмиите (главно суправентрикуларните) обикновено се повлияват от стандартна терапия, но може да налагат спиране на лечението с IntronA. Няма данни за деца и юноши с анамнеза за сърдечни заболявания.

Хипертриглицеридемия

Наблюдавани са хипертриглицеридемия и влошаване на съществуваща хипертриглицеридемия. Поради тази причина се препоръчва контрол на нивата на липидите.

Пациенти с псориазис и саркоидоза

Поради съобщенията за обостряне на съпътстващи псориазис и саркоидоза в резултат на лечението с алфа интерферон, приложението на IntronA при пациенти с псориазис или саркоидоза се препоръчва само тогава, когато потенциалната полза надвишава потенциалния риск.

Отхвърляне на трансплантиран бъбрек и черен дроб

Предварителните данни показват, че лечението с интерферон алфа може да е свързано с повишена честота на отхвърляне на трансплантиран бъбрек. Има съобщения и за отхвърляне на трансплантиран черен дроб.

Автоантитела и автоимунни заболявания

Има съобщения за поява на автоантитела и развитие на автоимунни заболявания по време на лечение с интерферон алфа. Пациентите, предразположени към развитие на автоимунни заболявания, може да са с повишен риск. Пациентите с признаци или симптоми, характерни за автоимунни заболявания, трябва да бъдат внимателно преценени, а съотношението полза/риск от продължаване на лечението с интерферон – преразгледано (вж. също точка 4.4 Монотерапия при хроничен хепатит С (отклонения от страна на щитовидната жлеза) и точка 4.8).

При пациенти с хроничен хепатит С, лекувани с интерферон, има съобщения за случаи на синдром на Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Синдромът представлява грануломатозно възпалително заболяване, което засяга очите, слуховия апарат, менингите и кожата. При съмнение за синдром на VKH, антивирусното лечение трябва да бъде преустановено и да се назначи кортикостероидна терапия (вж. точка 4.8).

Съпътстваща химиотерапия

Приложението на IntronA в комбинация с други химиотерапевтични средства (напр. Ага-С, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност), които в резултат на едновременното приложение на лекарствените продукти може да са животозастрашаващи или фатални. Потенциално животозастрашаващите или фатални нежелани реакции, за които има най-много съобщения, са мукозит, диария, неутропения, нарушения на бъбречната функция, електролитен дисбаланс. Поради повишения риск от токсичност при съвместно приложение с химиотерапевтични продукти, необходимата доза IntronA трябва да се определи много внимателно (вж. точка 4.5). Когато IntronA се прилага с хидроксурея, е възможно зачестяване или влошаване на случаите на кожен васкулит.

Хроничен хепатит С

Комбинирана терапия с рибавирин

Ако при пациенти с хроничен хепатит С предстои комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, консултирайте се и с КХП на рибавирин.

Преди включването в проучванията за хроничен хепатит С на всички пациенти е правена чернодробна биопсия, но в определени случаи (напр. пациенти с генотип 2 и 3) е възможно започване на лечение и без хистологично потвърждение. Консултирайте се с утвърдените към момента препоръки дали преди започване на лечението е необходимо да се прави чернодробна биопсия.

Монотерапия

Макар и рядко, при възрастни пациенти, лекувани с IntronA за хроничен хепатит С, се развиват нарушения на функцията на щитовидната жлеза – както хипотиреоидизъм, така и хипертиреоидизъм. В клиничните проучвания на лечение с IntronA общо 2,8 % от пациентите са развили нарушения на функцията на щитовидната жлеза. Тези нарушения са се подавали на контрол чрез стандартна терапия. Механизмът, по който IntronA променя тиреоидния статус, все още не е известен. Преди започване на лечение на хроничен хепатит С с IntronA трябва да се изследва нивото на тиреостимулиращия хормон (TSH). При установяването на каквото и да е нарушение на функцията на щитовидната жлеза, то трябва да се лекува чрез стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако нивото на TSH може да поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Ако по време на лечението с IntronA при някой пациент се развият симптоми, характерни за нарушена функция на щитовидната жлеза, изследвайте нивото на TSH. Ако се установи нарушена функция на щитовидната жлеза, лечението с IntronA може да се продължи само ако TSH може да се поддържа в рамките на нормата с помощта на медикаменти. Спирането на лечението с IntronA не води до

възстановяване на нормалното функциониране на щитовидната жлеза (вж. също Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши).

Допълнителен контрол на функцията на щитовидната жлеза, специфичен за деца и юноши

При приблизително 12 % от децата, лекувани с интерферон алфа-2b и рибавирин, е установено повишаване на стойностите на тиреостимулиращия хормон (TSH). При други 4 % е установено транзитното му понижение под долната граница на нормата. Преди започване на лечение с IntronA трябва да се изследва TSH и, ако се установи отклонение, трябва да се започне стандартна терапия. Лечението с IntronA може да се започне, ако с помощта на лекарства е възможно поддържането на TSH в границите на нормата. По време на лечението с интерферон алфа-2b и рибавирин са наблюдавани отклонения във функциите на щитовидната жлеза. Ако се установят такива, трябва да се направи пълно изследване на тиреоидния статус на пациента и да се започне съответното лечение. Децата и юношите трябва да се проследяват на всеки 3 месеца за белези на щитовидна дисфункция (напр. чрез TSH).

HCV/HIV коинфекция

При пациенти, които са коинфектирани с HIV и са на високоактивна антиретровирусна терапия (HAART), може да е повишен рискът от развитие на лактацидоза. При добавяне на IntronA и рибавирин към HAART трябва да се подхожда с повишено внимание (вж. КХП на рибавирин). При пациентите, лекувани с IntronA и рибавирин, които освен това приемат и зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия. При пациенти с коинфекция с цироза в напреднал стадий, които са на HAART, може да е повишен рискът от чернодробна декомпенсация и смърт. Допълнителното лечение с алфа интерферони самостоятелно или в комбинация с рибавирин може да повиши риска при тази група пациенти.

Коинфекция с HCV/HIV

При пациенти с хепатит В и хепатит С коинфекция, лекувани с интерферон, се съобщава за случаи (някои от тях със сериозни последствия) на реактивация на вирусен хепатит В. Честотата на такава реактивация изглежда е ниска.

Преди започване на лечение на хепатит С с интерферон, всички пациенти трябва да бъдат изследвани за хепатит В. Пациентите с хепатит В и хепатит С коинфекция, следователно, трябва да бъдат проследявани и лекувани съгласно настоящите клинични насоки.

Нарушения на зъбите и венците

При пациенти на комбинирана терапия с IntronA и рибавирин има данни за нарушения от страна на зъбите и периодонциума, които могат да доведат до загуба на зъби. Освен това сухотата в устата води до увреждане на зъбите и лигавицата на устната кухина в хода на продължителното комбинирано лечение с IntronA и рибавирин. Пациентите трябва да мият зъбите си два пъти дневно и редовно да ходят на стоматологичен преглед. В допълнение при някои пациенти може се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Лабораторни изследвания

Преди започване на лечението с IntronA при всички пациенти трябва да се направят стандартните хематологични и биохимични изследвания (пълна кръвна картина с диференциално броене, тромбоцитен брой, електролити, чернодробни ензими, общ белтък, серумен билирубин и креатинин).

По време на лечението на хепатит В и С се препоръчва да се правят изследвания на 1, 2, 4, 8, 12 и 16 седмици, след което веднъж месечно до края на лечението.

При рязко повишаване на АЛАТ по време на лечението до стойности 2 или повече пъти над изходните, лечението с IntronA може да се продължи, освен ако не се развият признаци и симптоми на чернодробна недостатъчност. Докато АЛАТ остава повишен, на всеки две седмици трябва да се проследяват резултатите от следните чернодробни функционални тестове: АЛАТ, протромбиново време, алкална фосфатаза, албумин и билирубин.

При пациенти на лечение за злокачествен меланом чернодробната функция и левкоцитите трябва да се контролират ежеседмично по време на индукционната фаза на лечението, а по време на поддържащата фаза – веднъж месечно.

Ефект върху фертилитета

Интерферонът може да наруши фертилитета (вж. точка 4.6 и точка 5.3).

Важна информация за някои от съставките на IntronA

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 2,5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

По време на лечение с IntronA с повишено внимание трябва да се прилагат опиоидните, сънотворните и седативните продукти.

Няма подробни проучвания за взаимодействия между IntronA и други лекарствени продукти. При едновременно приложение на IntronA и миелосупресивни продукти трябва да се подхожда с повишено внимание.

Интерфероните могат да окажат влияние върху окислителните метаболитни процеси. Това трябва да се има предвид при съвместно приложение на лекарствени продукти, които се метаболизират по този път като например ксантиновите производни теофилин и аминофилин. При лечение с ксантинови производни трябва да се следят серумните нива на теофилина и при нужда дозата му да се коригира.

Макар и рядко, при лечение с интерферон алфа, включително и с IntronA, са наблюдавани белодробни инфилтрати, пневмонити и пневмонии, които в някои случаи дори са завършвали летално. Етиологията им не е известна. Съобщения за подобни нежелани реакции са по-чести при съвместно приложение на шосайкото, китайско билково лекарство, с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

Приложението на IntronA съвместно с химиотерапевтични средства (напр. Ara-C, циклофосфамид, доксорубин, тенипозид) може да повиши риска от развитие на прояви на токсичност (и по тежест, и по продължителност) (вж. точка 4.4).

(Ако IntronA се прилага съвместно с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, консултирайте се с КХП на рибавирин).

Клинично изпитване, изследващо комбинацията на телбивудин 600 mg дневно с пегилиран интерферон алфа-2a 180 микрограма, прилаган подкожно веднъж седмично, показва, че тази комбинация е свързана с повишен риск за развитие на периферна невропатия. Механизмът на тези събития не е известен (вж. точки 4.3, 4.4. и 4.5 от КХП на телбивудин). Освен това, безопасността и ефикасността на телбивудин в комбинация с интерферони за лечение на хроничен хепатит В не е демонстрирана. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/Контрацепция при мъже и жени

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението. При жени, лекувани с човешки левкоцитен интерферон, има съобщения за понижени серумни нива на естрадиол и прогестерон.

IntronA трябва да бъде прилаган с повишено внимание при фертилни мъже.

Комбинирана терапия с рибавирин

Рибавирин причинява тежки малформации на новороденото, ако се приема по време на бременност. Жени, които са на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, както и партньорките на мъже, които са на такова лечение, трябва да предприемат всички възможни мерки за предотвратяване на забременяване. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 4 месеца след лечението. Пациентите мъже или техните партньорки трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечението и 7 месеца след лечението (вж. КХП на рибавирин).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на интерферон алфа-2b при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. IntronA може да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Комбинирана терапия с рибавирин

Лечението с рибавирин е противопоказано по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали компонентите на този лекарствен продукт се излъчват в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от нежелани реакции при кърмачета, преди започване на лечението кърменето трябва да се спре.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се съобщи, че по време на лечението с IntronA може да се почувстват отпадналост, сънени или объркани, поради което се препоръчва да избягват шофирането и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При приложение на IntronA в комбинация с рибавирин за лечение на пациенти с хроничен хепатит С, се консултирайте с КХП на рибавирин за дължащите се на рибавирин нежелани лекарствени реакции.

В клиничните проучвания, проведени при широк спектър от показания и дози (от 6 MIU/m²/седмица за косматоклетъчна левкемия до 100 MIU/m²/седмица за меланом), нежеланите лекарствени реакции, за които има най-много съобщения, са били пирексия, отпадналост, главоболие и миалгии. Пирексия и отпадналост са наблюдавани често до 72 часа след прекъсване или спиране на лечението.

Възрастни

В клинични проучвания, проведени при популация с хепатит С, пациентите са били лекувани с монотерапия с IntronA или с IntronA в комбинация с рибавирин в продължение на една година. Всички пациенти в тези проучвания са получавали 3 MIU IntronA три пъти седмично. В **Таблица 1** са представени по честота съобщенията за нежелани реакции (свързани с лечението), наблюдавани в клинични проучвания при нелекувани преди това пациенти, подложени на терапия за период от една година. В общия случай нежеланите реакции са били леки до умерено тежки. Нежеланите реакции, представени в **Таблица 1**, се базират на опита от клинични проучвания и постмаркетинговите наблюдения. В рамките на системно-органната

класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); и с неизвестна честота. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести: Нечести: Редки: С неизвестна честота:	Фарингити*, вирусни инфекции* Бронхити, синусити, херпес симплекс (резистентен), ринити Бактериална инфекция Пневмония [§] , сепсис Реактивация на хепатит В при пациенти с HCV/HIV коинфекция
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Левкопения Тромбоцитопения, лимфаденопатия, лимфопения Апластична анемия Аплазия на червения кръвен ред, идиопатична тромбоцитопенична пурпура, тромботична тромбоцитопенична пурпура
Нарушения на имунната система[§] Много редки: С неизвестна честота:	Саркоидоза, екзацербация на саркоидоза Системен лупус еритематозус, васкулити, ревматоиден артрит (новопоявил се или влошаване на вече съществуващ), синдром на Vogt-Koyanagi-Harada, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария, бронхоспазъм, анафилаксия [§]
Нарушения на ендокринната система Чести: Много редки:	Хипотиреоидизъм [§] , хипертиреоидизъм [§] Диабет, влошаване на съществуващ диабет
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести: Много редки:	Анорексия Хипокалциемия, дехидратация, хиперурикемия, жажда Хипергликемия, хипертриглицеридемия [§] , повишен апетит
Психични нарушения[§] Много чести: Чести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Депресия, безсъние, безпокойство, емоционална лабилност*, тревога, нервност Объркване, нарушения на съня, понижено либидо Суицидни мисли Самоубийство, опити за самоубийство, агресивно поведение (понякога насочено към околните), психоза, включително халюцинации Хомицидна идеация, промяна в психическото състояние [§] , мания, биполярни разстройства

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Нарушения на нервната система[§] Много чести: Чести: Нечести: Много редки: С неизвестна честота:	Виене на свят, главоболие, нарушения на концентрацията, сухота в устата Тремор, парестезии, хипоестезия, мигрена, зачервяване на лицето, сомнолентност, променен вкус Периферна невропатия Цереброваскуларна хеморагия, цереброваскуларна исхемия, гърчове, нарушено съзнание, енцефалопатия Мононевропатии, кома [§]
Нарушения на очите Много чести: Чести: Редки: С неизвестна честота:	Замъглено зрение Конюнктивит, нарушения на зрението, нарушения на слъзните жлези, болка в очите Кръвоизливи в ретината [§] , ретинопатии (включително оток на макулата), ретинална артериална или венозна оклузия [§] , неврит на зрителен нерв, оток на папилата, намалена зрителна острота или намалено зрително поле, памуковидни ексудати [§] Серозно отлепване на ретината
Нарушения на ухото и лабиринта Чести: Много редки:	Вертиго, тинитус Загуба на слух, нарушение на слуха
Сърдечни нарушения Чести: Нечести: Редки: Много редки: С неизвестна честота:	Палпитации, тахикардия Перикардит Кардиомиопатия Инфаркт на миокарда, сърдечна исхемия Конгестивна сърдечна недостатъчност, перикарден излив, аритмия
Съдови нарушения Чести: Много редки:	Хипертония Периферни исхемии, хипотония [§]
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Диспнея*, кашлица* Епистаксис, нарушения на дишането, назална конгестия, ринорея, суха кашлица Белодробни инфилтрати [§] , пневмонити [§] Белодробна фиброза, белодробна артериална хипертония [#]
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести: Много редки: С неизвестна честота:	Гадене/повръщане, болка в корема, диария, стоматит, диспепсия Улцерозен стоматит, болка в дясно подребрие, глосит, гингивит, констипация, диарийни изпражнения Панкреатит, исхемичен колит, улцерозен колит, кървене от венците Нарушения от страна на периодонциума БДУ, нарушения от страна на зъбите БДУ [§] , пигментация на езика

Таблица 1 Нежелани реакции, съобщени при клинични проучвания или при постмаркетингово наблюдение на пациенти, лекувани с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Хепатобилиарни нарушения Чести: Много редки:	Хепатомегалия Хепатотоксичност, (включително и с летален изход)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Алоpecia, пруритус*, суха кожа*, обриви*, повишено потене Псориазис (новопоявил се или влошаване на съществуващ) [§] , макулопапулозен обрив, еритематозен обрив, екзема, еритем, нарушения на кожата Синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермална некролиза, еритема мултиформе
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан Много чести: Чести: Много редки:	Миалгия, артралгия, мускулно-скелетни болки Артрити Рабдомиолиза, миозит, крампи на краката, болка в гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести: Много редки:	Повишена честота на уриниране Бъбречна недостатъчност, нефрозен синдром
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	Аменорея, болки в гърдите, дисменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести: Много редки:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране*, умора, втрисане, пирексия [§] , грипоподобни симптоми [§] , астения, раздразнителност, гръдна болка, неразположение Болка на мястото на инжектиране Некроза на мястото на инжектиране, отоци по лицето
Изследвания Много чести:	Понижение на теллото

* Тези реакции са били чести само при монотерапия с IntronA

§ Вижте точка 4.4

#Присъща на класа продукти, съдържащи интерферон, вижте Белодробна артериална хипертония

За тези нежелани реакции също се съобщава и при монотерапия с IntronA.

Нежеланите реакции, наблюдавани при лечение на хепатит С, са представителни за нежеланите реакции, за които има съобщения при други показания, като при някои се забелязва очакваното повишаване на честота в зависимост от по-високата доза. Например, при проучване на адювантна терапия с IntronA във висока доза при пациенти с меланом, честотата на отпадналостта, пирексията, миалгиите, неутропенията/анемията, анорексията, гаденето и повръщането, диарията, втрисането, грипоподобните симптоми, депресията, алоpeciaта, промяната на вкуса и виенето на свят бяха по-чести, отколкото при проучванията за лечение на хепатит С. С повишаването на дозата се повишаваше и тежестта на нежеланите реакции (3 и 4 степен по СЗО съответно при 66 % и при 14 % от пациентите) в сравнение с предимно

леките и умерено тежки нежелани реакции при приложение на ниски дози. Обикновено контрол на нежеланите реакции се постигаше чрез корекция на дозата.

Сърдечносъдовите (СС) нежелани реакции, в частност аритмиите, изглежда са свързани най-вече с предшестващи сърдечносъдови заболявания и предшестваща терапия с кардиотоксични продукти (вж. точка 4.4). Има редки съобщения за кардиомиопатия без данни за предшестващо сърдечно заболяване, която може да е обратима след спиране на лечението с интерферон алфа (вж. точка 4.4).

При прием на продукти, съдържащи интерферон алфа, са съобщени случаи на белодробна артериална хипертония (БАХ), особено при пациенти с рискови фактори за БАХ (като портална хипертония, HIV инфекция, цироза). Събитията са съобщени в различни времеви точки, обикновено няколко месеца след начало на лечението с интерферон алфа.

При лечение с интерферон алфа има съобщения за голям брой автоимунни и имунно-медиирани нарушения, включително нарушения на функцията на щитовидната жлеза, системен лупус еритематозус, ревматоиден артрит (нов или влошаване на съществуващ), идиопатична и тромботична тромбоцитопенична пурпура, васкулити, невропатии, включително мононевропатии (вж. точка 4.4).

Най-честите клинично значими отклонения на лабораторните изследвания, проявяващи се при дози над 10 милиона IU дневно, включват понижаване на гранулоцитния и левкоцитния брой; понижаване на хемоглобина и тромбоцитите; повишаване на алкалната фосфатаза, LDH, серумния креатинин и серумния уреен азот. Съобщава се за умерена и обикновено обратима панцитопения. При някои пациенти, които не са били болни от хепатит, е установено повишаване на стойностите на АЛАТ/АСАТ (СГПТ/СГОТ); такова е наблюдавано и при някои пациенти с хроничен хепатит В, като това повишаване е съвпадало с изчезването на вирусната ДНК.

Педиатрична популация и юноши

Хроничен хепатит С - Комбинирано лечение с рибавирин

При клинично проучване, в което са участвали 118 деца и юноши на възраст от 3 до 16 години, при 6 % се е наложило спиране на лечението поради нежелани реакции. Най-общо, профилът на нежеланите реакции при ограничената популация от деца и юноши е бил сходен с наблюдавания при възрастни, макар че съществува и специфичен за педиатричната популация проблем със забавянето на растежа, изразено като понижаване в персентилите на ръста (средно забавяне 9 персентила) и персентилите на теглото (средно понижаване с 13 персентила), които са наблюдавани по време на лечението. През 5-годишния период на проследяване след лечението средният ръст на децата е бил около 44-ия персентил, което е под средното за нормативната популация и по-ниско от средния им изходен ръст (48-и персентил). Двадесет (21 %) от 97-те деца са били с понижаване > 15 персентила на ръста, като 10 от 20-те деца са били с понижаване > 30 персентила на ръста от началото на лечението до края на периода на дългосрочното проследяване (до 5 години). Крайният ръст в зряла възраст е известен за 14 от тези деца и показва, че 12 от тях продължават да показват забавяне в растежа > 15-ия персентил 10 до 12 години след края на лечението. По време на комбинирано лечение с продължителност до 48 седмици с IntronA и рибавирин е наблюдавано изоставане в растежа, което при някои пациенти е довело до понижен краен ръст в зряла възраст. В частност средното понижаване на ръста в персентили от изходната стойност до края на дългосрочното проследяване е било най-изразено при деца преди пубертета (вж. точка 4.4).

Освен това при деца има по-чести съобщения за суицидни мисли и опити за самоубийство по време на лечението и на 6-месечния период на проследяване, отколкото при възрастни (2,4 % срещу 1 %). Както и при възрастните, при децата и юношите също са наблюдавани и други психични нарушения (напр. депресии, емоционална лабилност, сомнолентност) (вж. точка 4.4). В допълнение при деца и юноши по-често, отколкото при възрастни, са наблюдавани нарушения на мястото на инжектиране, пирексия, анорексия, повръщане и емоционална

лабилност. Корекция на дозата е била необходима при 30 % от пациентите, най-често заради анемия и неутропения.

Нежеланите реакции, изброени в **Таблица 2**, са въз основа на опита от две многоцентрови клинични проучвания при деца и юноши. В рамките на системо-органната класификация, нежеланите реакции са групирани по честота в следните категории: много чести ($\geq 1/10$) и чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин	
Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Инфекции и инфестации Много чести: Чести:	Вирусна инфекция, фарингит Гъбична инфекция, бактериална инфекция, белодробна инфекция, отит на средното ухо, зъбен абсцес, херпес симплекс, инфекция на пикочните пътища, вагинит, гастроентерит
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи) Чести:	Неоплазми (неопределени)
Нарушения на кръвта и лимфната система Много чести: Чести:	Анемия, неутропения Тромбоцитопения, лимфаденопатия
Нарушения на ендокринната система Много чести: Чести:	Хипотиреоидизъм [§] Хипертиреоидизъм [§] , вирилизъм
Нарушения на метаболизма и храненето Много чести: Чести:	Анорексия Хипертриглицеридемия [§] , хиперурикемия, повишен апетит
Психични нарушения [§] Много чести: Чести:	Депресия, емоционална лабилност, безсъние Суицидни мисли, агресивни реакции, объркване, поведенчески разстройства, възбуда, сомнамбулизъм, безпокойство, нервност, нарушения на съня, ярки сънища, апатия
Нарушения на нервната система [§] Много чести: Чести:	Главоболие, замаяване Хиперкинезия, тремор, дисфония, парестезия, хипоестезия, хиперестезия, нарушена концентрация, сомнолентност
Нарушения на очите Чести:	Конюнктивит, болка в очите, нарушено зрение, нарушение на слъзните жлези
Съдови нарушения Чести:	Зачервяване на лицето, бледност

Таблица 2 Нежелани реакции, за които има много чести и чести съобщения от клинични проучвания при деца и юноши, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин

Системо-органна класификация	Нежелани реакции
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения Чести:	Диспнея, тахипнея, епистаксис, кашлица, назална конгестия, назално дразнене, ринорея, кихане
Стомашно-чревни нарушения Много чести: Чести:	Диария, повръщане, гадене, болка в корема Улцерации в устата, улцерозен стоматит, стоматит, болка в дясно подребрне, диспепсия, глосит, гастроезофагеален рефлукс, ректално нарушение, стомашно-чревно нарушение, констипация, диарийни изпражнения, зъбобол, нарушение на зъбите
Хепатобилиарни нарушения Чести:	Нарушения на чернодробната функция
Нарушения на кожата и подкожната тъкан Много чести: Чести:	Алоpecia, обрив Реакции на фоточувствителност, макулопапулозен обрив, екзема, акне, нарушения на кожата, нарушения на ноктите, обезцветяване на кожата, пруритус, суха кожа, еритем, хематоми, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната и съединителната тъкан Много чести:	Артралгия, миалгия, мускулно-скелетни болки
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища Чести:	Енуреза, микционни нарушения, инконтиненция
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата Чести:	<u>Момичета</u> : аменорея, менорагия, менструални нарушения, вагинални нарушения <u>Момчета</u> : болка в тестисите
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение Много чести: Чести:	Възпаление на мястото на инжектиране, реакции на мястото на инжектиране, умора, тръпки, пирексия [§] , грипозни симптоми [§] , неразположение, раздразнителност Гръдна болка, астения, едем, болка в мястото на инжектиране
Изследвания Много чести:	Забавяне в темпа на растеж (изоставане на ръст и/или тегло спрямо възрастта) [§]
Наранявания и отравяния Чести:	Кожни лацерации

[§] Вижте точка 4.4

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за случаи на предозиране с остра клинична изјава. Все пак, както и при предозиране на всяко друго фармакологично активно вещество, се препоръчва симптоматично лечение с чест контрол на жизнените показатели и наблюдение на пациента.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: интерферон алфа-2b, АТС код: L03AB05

IntronA е стерил, стабилен продукт, съдържащ високо пречистен интерферон алфа-2b, произведен по рекомбинантна ДНК технология. Рекомбинантният интерферон алфа-2b е водоразтворим с молекулна маса приблизително 19 300 далтона. Получава се от щам *E. coli*, в който е интегриран генетично получен плазмиден хибрид, включващ гена за продуцирания от човешки левкоцити интерферон алфа-2b.

Активността на IntronA се изразява в международни единици (IU), като 1 mg от рекомбинантният интерферон алфа-2b съответства на $2,6 \times 10^8$ IU. Международните единици се определят чрез сравнение на активността на рекомбинантният интерферон алфа-2b с активността на международния референтен продукт от интерферон от човешки левкоцити, утвърден от Световната здравна организация.

Интерфероните са група малки белтъчни молекули с молекулна маса приблизително между 15 000 и 21 000 далтона. Те се продуцират и секретират от клетките в отговор на вирусни инфекции или стимулация от различни синтетични и биологични агенти. Известни са три основни класа интерферони: алфа, бета и гама. Самите три основни класа не са хомогенни и се състоят от по няколко различни видове интерферони. Известни са над 14 генетично различни вида човешки алфа интерферони. IntronA се класифицира като рекомбинантен интерферон алфа-2b.

На клетъчно ниво интерфероните осъществяват функциите си, като се свързват със специфичен рецептор на клетъчната повърхност. Човешкият рецептор за интерферон, изолиран от човешка лимфобластоидна клетъчна линия (Daudi), изглежда е силно асиметричен протеин. Той показва селективност по отношение на човешки интерферони, но не и по отношение на миши интерферони, което говори за видова специфичност. Проучвания с други видове интерферони също показват видова специфичност. Някои видове маймуни обаче – например макак резус, са податливи на фармакодинамична стимулация с човешки интерферон тип 1.

Резултатите от няколко проучвания говорят, че веднъж свързан към клетъчната мембрана, интерферонът отключва поредица от вътреклетъчни събития, които включват индукцията на определени ензими. Смята се, че този процес, поне донякъде, е отговорен за различните клетъчни ефекти на интерфероните, включително инхибирането на вирусната репликация в инфектираните клетки, потискането на клетъчната пролиферация, имуномодулирането в насока повишаване на фагоцитарната активност на макрофагите и засилването на специфичната цитотоксичност на лимфоцитите спрямо таргетните клетки. Всеки един от тези ефекти може да допринася за терапевтичния ефект на интерфероните.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b проявява антипролиферативен ефект при проучвания както при животински и човешки клетъчни култури, така и при ксенотрансплантация на човешки тумори на животни. *In vitro* е доказана значителна имуномодулаторна активност.

Рекомбинантният интерферон алфа-2b инхибира вирусната репликация *in vitro* и *in vivo*. Макар точният механизъм на противовирусното действие на интерферон алфа-2b да е неизвестен, изглежда, че той променя метаболизма на клетката-гостоприемник. Това води до инхибиране на вирусната репликация или, в случай на настъпване на репликация, води до неспособност на вирионите да напуснат клетката.

Хроничен хепатит В

Клиничният опит към момента с пациенти, лекувани в продължение на 4 до 6 месеца с интерферон алфа-2b показва, че лечението може да доведе до изчезване на HBV-ДНК от серума. Наблюдавано е и подобрене в чернодробната хистология. При възрастни пациенти, при които е постигнато негативиране на HBeAg и HBV ДНК, се наблюдава значително намаление на заболяемостта и смъртността.

Деца с хроничен активен хепатит В бяха лекувани с интерферон алфа-2b (6 MIU/m^2 3 пъти седмично в продължение на 6 месеца). Поради методологичен недостатък, ефикасността на лечението не може да се оцени. Освен това при децата, лекувани с интерферон алфа-2b, се наблюдава забавяне на темпа на растеж, а в някои случаи се развива депресия.

Хроничен хепатит С при възрастни пациенти

При възрастни пациенти, лекувани с интерферон в комбинация с рибавирин, траен отговор се постига в 47 %. По-висока ефикасност е отчетена от комбинираното лечение с пегинтерферон и рибавирин (траен отговор 61 %, постигнат в проучване при нелекувани пациенти, при доза на рибавирин $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин е бил обект на проучване в четири рандомизирани фаза III проучвания при 2 552 нелекувани преди това с интерферон пациенти с хроничен хепатит С. В проучванията е била сравнявана ефикасността на монотерапията с IntronA с комбинираната терапия с рибавирин. Ефикасността е била преценявана по трайния вирусологичен отговор на шестия месец след края на лечението. Подходящи за включване в проучванията са били пациенти с хроничен хепатит С, потвърден чрез доказване на HCV-РНК с полимеразна верижна реакция (PCR) (> 100 копия/ml), чернодробна биопсия, показваща хистологично хроничен хепатит без друга причина за такъв, и повишен серумен АЛАТ.

IntronA е прилаган в доза 3 MIU 3 пъти седмично под формата на монотерапия или в комбинация с рибавирин. При по-голяма част от пациентите в тези клинични проучвания лечението е продължило една година. Всички пациенти са били проследявани в продължение на 6 месеца след края на лечението за определяне на трайния вирусологичен отговор. Процентите на траен вирусологичен отговор в групите, лекувани в продължение на една година с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин (в две проучвания), са показани в **Таблица 3**.

Комбинираното лечение с IntronA и рибавирин при нелекувани преди това пациенти с хроничен хепатит С е повишило ефикасността на IntronA поне два пъти. HCV генотипът и изходното вирусно натоварване са прогностични фактори, за които е известно, че имат отношение към отговора. Във всички подгрупи комбинираното лечение с IntronA и рибавирин е с по-висока ефикасност в сравнение с монотерапията с IntronA. Относителната полза от комбинираната терапия с IntronA и рибавирин е особено голяма в най-трудно поддаващите се на лечение подгрупи пациенти (инфектираните с генотип 1 и тези с високо вирусно натоварване) (**Таблица 3**).

В тези проучвания добрият комплайнс е довел до по-добър отговор. Без значение с какъв генотип са били инфектирани, при пациентите на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин,

получили ≥ 80 % от лекарствата си, траен вирусологичен отговор на шестия месец след едногодишния курс на лечение е постигнат в по-висок процент в сравнение с пациентите, приели < 80 % от лекарствата си (56 % срещу 32 % в проучване C/I98-580).

Таблица 3 Траен вирусологичен отговор при пациенти, лекувани с IntronA + рибавирин (едногодишен курс) според генотипа и вирусното натоварване			
HCV генотип	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Всички генотипове	16 %	41 %	47 %
Генотип 1	9 %	29 %	33 %
Генотип 1 ≤ 2 милиона копия/ml	25 %	33 %	45 %
Генотип 1 > 2 милиона копия/ml	3 %	27 %	29 %
Генотип 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 MIU 3 пъти седмично)

I/R IntronA (3 MIU 3 пъти седмично) + рибавирин (1 000/1 200 mg/ден)

Пациенти с HCV/HIV коинфекция

При пациенти с HIV/HCV коинфекция са проведени две клинични изпитвания. Като цяло в двете изпитвания пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, са показали по-незадоволителен отговор в сравнение с пациентите, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин. Отговорът на лечението в двете клинични изпитвания е представен в **Таблица 4**. Изпитване 1 (RIBAVIC; P01017) е рандомизирано многоцентрово изпитване, в което са били включени 412 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 $\mu\text{g/kg}$ /седмица) плюс рибавирин (800 mg/ден), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800 mg/ден) в продължение на 48 седмици, с период на проследяване 6 месеца. Изпитване 2 (P02080) е рандомизирано едноцентрово клинично изпитване, в което са били включени 95 нелекувани преди това възрастни пациенти с хроничен хепатит С и коинфекция с HIV. Пациентите са рандомизирани да получават или пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 μg /седмица – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло), или IntronA (3 MIU три пъти седмично) плюс рибавирин (800-1 200 mg/ден – в зависимост от телесното тегло). Продължителността на терапевтичния курс е била 48 седмици с период на проследяване 6 месеца, с изключение на пациентите, инфектирани с генотипове 2 или 3 и вирусен товар $< 800\,000$ IU/ml (Amplicor), при които терапевтичният курс е бил 24 седмици с период на проследяване 6 месеца.

Таблица 4 Траен вирусологичен отговор според генотипа след лечение с IntronA в комбинация с рибавирин спрямо пегилиран интерферон алфа-2b в комбинация с рибавирин при пациенти с HCV/HIV коинфекция

	Изпитване 1 ¹			Изпитване 2 ²		
	пегилиран интерферон алфа-2b (1,5 µg/kg/седмица) + рибавирин (800 mg/ден)	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800 mg/ден)	р-стойност ^a	пегилиран интерферон алфа-2b (100 или 150 ^c µg/седмица) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	IntronA (3 MIU три пъти седмично) + рибавирин (800-1 200 mg/ден) ^d	р-стойност ^b
Всички	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Генотип 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Генотип 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = милиона международни единици;

a: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста по Cochran-Mantel Haenszel

b: р-стойност, изчислена с χ^2 -теста

c: пациентите с телесно тегло < 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 100 µg/седмица, а пациентите с телесно тегло ≥ 75 kg са получавали пегилиран интерферон алфа-2b 150 µg/седмица.

d: дозировката на рибавирин е била 800 mg за пациенти с телесно тегло < 60 kg, 1 000 mg за пациенти с телесно тегло 60-75 kg и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло > 75 kg.

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

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

Пациенти с рецидив

В две клинични проучвания с IntronA като монотерапия или в комбинация с рибавирин са били лекувани общо 345 пациенти с рецидив след лечение с интерферон алфа-2b. При тези пациенти добавянето на рибавирин към лечението с IntronA е повишило до 10 пъти ефикасността на лечението на хроничния хепатит С в сравнение с монотерапията с IntronA (48,6 % срещу 4,7 %). Това повишаване на ефикасността включва изчезването на HCV-RНК от серума (< 100 копия/ml чрез PCR), подобрене на чернодробното възпаление и нормализиране на АЛАТ, като изследванията на шестия месец след края на лечението са показали траен отговор.

Данни за дългосрочна ефективност

1 071 пациенти след предшестващо лечение с не-пегилиран интерферон алфа-2b самостоятелно или в комбинация с рибавирин са били включени в голямо проучване, чиято цел е била да се оцени продължителността на трайния вирусологичен отговор и ефекта от продължителния вирусологичен отговор върху клиничния резултат. При 462 пациенти е било осъществено поне 5-годишно проследяване, като по време на проучването заболяването е рецидивирало само при 12 от общо 492 трайно отговорили пациенти.

Според анализа по Kaplan-Meier очакваният траен отговор за период от 5 години за всички пациенти е 97 % с интервал на доверителност (CI) 95 % (95 %, 99 %).

Трайният вирусологичен отговор след лечение на хроничен хепатит С с не-пегилиран интерферон алфа-2b (със или без рибавирин) води до дълготрайно изчистване от вируса, което позволява възстановяване на черния дроб от инфекцията и клинично „оздравяване“ от хроничния вирусен хепатит С. Все пак, това не изключва развитието на чернодробни проблеми при пациенти с оформена чернодробна цироза (включително и развитието на хепатоцелуларен карцином).

Хроничен хепатит С при педиатрична популация и юноши

Три клинични изпитвания са проведени при деца и юноши, две от които със стандартен интерферон и рибавирин, и едно с пегилиран интерферон и рибавирин. При пациентите, получавали IntronA плюс рибавирин, е имало по-малка вероятност за отговор, отколкото при тези, получавали пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин.

В две многоцентрови проучвания са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 16 години с компенсиран хроничен хепатит С и HCV-RНК, доказана чрез RT-PCR (изследвана в централна лаборатория с PCR анализ в реално време, Real Time PCR за научни цели), като са лекувани с IntronA 3 MIU/m² три пъти седмично и рибавирин 15 mg/kg дневно в продължение на 1 година, с период на проследяване 6 месеца след края на лечението. Общо 118 пациенти са били включени: 57 % момчета, 80 % от европейската раса, 78 % инфектирани с генотип 1, 64 % ≤ 12-годишна възраст. Основната част от включените пациенти са били с лек до умерено тежък хепатит С. В двете многоцентрови проучвания трайният вирусологичен отговор при деца и юноши е сходен с този при възрастни. Поради липсата на данни от тези две многоцентрови проучвания при деца с напреднала болест, както и риска от нежелани лекарствени реакции, в тази група пациенти съотношението полза/риск от комбинираното лечение с рибавирин и интерферон алфа-2b трябва да се оцени внимателно (вж. точки 4.1, 4.4 и 4.8).

Резултатите от проучването са обобщени в **Таблица 5**.

Таблица 5 Траен вирусологичен отговор при нелекувани преди това деца и юноши	
	IntronA 3 MIU/m² 3 пъти седмично + рибавирин 15 mg/kg/ден
Общ отговор ^a (n=118)	54 (46 %)*
Генотип 1 (n=92)	33 (36 %)*
Генотип 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

*Брой (%) пациенти

^a Дефиниран като HCV-RНК под границата на откриване с RT-PCR за научни цели в края на лечението и по време на периода на проследяване

Данни за дългосрочна ефективност

В 5-годишно дългосрочно обсервационно проследяващо изпитване са били включени 97 педиатрични пациенти с хроничен хепатит С, лекувани в многоцентровите изпитвания със стандартен интерферон. Седемдесет процента (68/97) от всички включени пациенти са завършили това изпитване, като 75 % от тях (42/56) са били с траен отговор. Целта на изпитването е била ежегодно да се оценява стабилността на трайния вирусологичен отговор (ТВО) и да се оцени ефектът на трайния вирусологичен негативитет върху клиничния резултат при трайно отговорилите към 24-а седмица след края на лечението пациенти, лекувани в продължение на 48 седмици с интерферон алфа-2b и рибавирин. Оценката по Kaplan-Meier за продължителен траен отговор за 5 години е 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] за педиатричните пациенти, лекувани с интерферон алфа- 2b и рибавирин. Освен това при 98-те процента (51/52) с нормални стойности на АЛАТ на седмица 24 от проследяването, АЛАТ е останал в референтни граници до последната визита.

ТВО след лечение за хроничен хепатит С с непегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин води до дългосрочно очистване от вируса, позволяващо ликвидиране на вирусната инфекция и клинично „излекуване” на хроничния хепатит С. Все пак това не изключва възможността за развитие на чернодробни усложнения при пациентите с цироза (включително и развитие на хепатоцелуларен карцином).

Резултати от клинично изпитване, проведено с пегилиран интерферон алфа-2b и рибавирин

В многоцентрово изпитване са били включени деца и юноши на възраст от 3 до 17 години с компенсирани хроничен хепатит С и откриваема HCV-RНК и са били лекувани с пегинтерферон алфа-2b 60 µg/m² плюс рибавирин 15 mg/kg дневно еднократно седмично в продължение на 24 или 48 седмици в зависимост от HCV-генотипа и изходното вирусно натоварване. Всички е трябвало да бъдат проследявани в продължение на 24 седмици след края на лечението. Лекувани са 107 пациенти, от които 52 % от женски пол, 89 % от европейската раса, 67 % с HCV-генотип 1 и 63 % < 12-годишна възраст. Включената популация се е състояла предимно от деца с лек до умерено тежък хепатит С. Поради липсата на данни при деца с бърза прогресия на болестта и риск от развитие на нежелани реакции, при тази популация съотношението полза/риск от комбинираното лечение с пегинтерферон алфа-2b и рибавирин трябва да бъде оценено внимателно (вж. точка 4.4 в КХП на пегинтерферон алфа-2b и рибавирин). Резултатите от изпитването са обобщени в Таблица 6.

Таблица 6 Траен вирусологичен отговор (n ^{a,b} (%)) при нелекувани преди това деца и юноши в зависимост от генотипа и продължителността на лечението – всички участници n = 107		
	24 седмици	48 седмици
Всички генотипи	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Генотип 1	-	38/72 (53 %)
Генотип 2	14/15 (93 %)	-
Генотип 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Генотип 4	-	4/5 (80 %)

a: Отговорът на лечението е дефиниран като неоткриваема HCV-RНК 24 седмици след края на лечението, долна граница на откриване = 125 IU/ml.

b: n = брой отговорили/брой участници с даден генотип и определена продължителност на лечението.

c: Пациентите с генотип 3 и ниско вирусно натоварване (< 600 000 IU/ml) е трябвало да получат 24-седмично лечение, докато тези с генотип 3 и високо вирусно натоварване (≥ 600 000 IU/ml) – 48-седмично лечение.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетиката на IntronA е проучена при здрави доброволци след приложение на еднократна доза от 5 милиона IU/m² или 10 милиона IU подкожно, 5 милиона IU/m² интрамускулно или като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути. Средните серумни концентрации на интерферон след подкожно и интрамускулно приложение са сравними. C_{max} се постига три до 12 часа след приложение на по-ниската доза и шест до осем часа след приложение на по-високата доза. Периодите на полуживот на интерферон са съответно два до три часа и шест до седем часа. Серумните му нива са под откриваемите стойности съответно 16 и 24 часа след инжектирането. Както при подкожното, така и при интрамускулното приложение, бионаличността е над 100 %.

След интравенозно приложение пиковите серумни нива (135 до 273 IU/ml) се постигат в края на инфузията, след което спадат малко по-бързо, отколкото след подкожно или интрамускулно приложение на лекарствения продукт, като четири часа след края на инфузията серумните нива спадат под откриваемите стойности. Периодът на полуживот е приблизително два часа.

Нивата на интерферон в урината са под откриваемите стойности и при трите начина на приложение.

Серумни проби от пациенти, лекувани с IntronA в мониторираните от Schering-Plough клинични проучвания, са анализирани за интерферон-неутрализиращи фактори.

Интерферон-неутрализиращите фактори представляват антитела, които неутрализират противовирусната активност на интерферона. Клиничната честота на развитие на неутрализиращи фактори при раково болни пациенти на системно лечение е 2,9 %, а при

пациенти с хроничен хепатит С е 6,2 %. В почти всички случаи измерените титри са ниски и обикновено не се свързват със загуба на отговор или други автоимунни феномени. При пациенти с хепатит не е отбелязана загуба на отговор в резултат на наличието им – очевидно поради ниските титри.

Педиатрична популация и юноши

Фармакокинетичните свойства при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши между 5 и 16-годишна възраст с хроничен хепатит С са обобщени в

Таблица 7. Фармакокинетиката на IntronA и рибавирин (отнесена към дозата) е сходна при възрастни и деца и юноши.

Таблица 7 Средни (%CV) фармакокинетични параметри при многократно приложение на IntronA и рибавирин капсули при деца и юноши с хроничен хепатит С		
Параметър	Рибавирин 15 mg/kg/ден, разделен на 2 приема (n = 17)	IntronA 3 MIU/m ² 3 пъти седмично (n = 34)
T _{max} (часове)	1,9 (83)	6,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3,275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Тотален телесен клирънс l/h/kg	0,27 (27)	Не е изследван

*AUC₁₂ (ng.h/ml) за рибавирин; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) за IntronA

Преминаване в семенната течност

Преминаването на рибавирин в семенната течност е изследвано. Концентрацията на рибавирин в семенната течност е приблизително два пъти по-висока в сравнение със серума. Все пак, системната експозиция на рибавирин на партньорката след сексуален контакт с лекуван пациент е установена и остава крайно ограничена в сравнение с терапевтичната плазмена концентрация на рибавирин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Макар да се смята, че интерфероните са видово специфични, при животни са провеждани проучвания за токсичност. Инжектирането на човешки рекомбинантен интерферон алфа-2b в продължение на до 3 месеца не е показало токсичност при мишки, плъхове и зайци. Ежедневното инжектиране на 20 x 10⁶ IU/kg интерферон на макаци циномолгус не е довело до развитие на забележими прояви на токсичност. Прояви на токсичност са наблюдавани при маймуни, инжектирани със 100 x 10⁶ IU/kg/ден в продължение на три месеца.

При проучвания на интерферон върху нечовекоподобни примати са наблюдавани нарушения на менструалния цикъл (вж. точка 4.4).

Изследванията за репродуктивна токсичност при животни показват, че рекомбинантният интерферон алфа-2b няма тератогенен ефект при плъхове и зайци, нито оказва влияние върху бременността, развитието на плода и репродуктивния капацитет на поколенията на изследваните плъхове. Интерферон алфа-2b повишава честотата на абортите при *Mascas mulatta* (макак резус) при 90 и 180 пъти по-високи дози от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m². Аборти са наблюдавани във всички групи (7,5 милиона, 15 милиона и 30 милиона IU/kg), като са били статистически по-чести в сравнение с контролите в групите на средни и високи дози (съответстващи на дози 90 и 180 пъти по-високи от препоръчителната за интрамускулно или подкожно приложение доза от 2 милиона IU/m²). Известно е, че приложението на високи дози от други форми на интерферон алфа и интерферон бета при макак резус води до ановулация и повишена честота на абортите.

При изследванията за мутагенен потенциал на интерферон алфа-2b не е установен такъв.

IntronA плюс рибавирин

Не са правени изследвания при млади животни за определяне на въздействието на лечението с интерферон алфа-2b върху растежа, развитието, половото съзряване и поведенческите реакции. Резултатите от предклиничните проучвания за ювенилна токсичност показват малко, доза-зависимо забавяне в темпа на растеж при новородени плъхове, получаващи рибавирин (вж. точка 5.3 от Кратката характеристика на продукта Rebetol, ако IntronA се прилага в комбинация с рибавирин).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат, безводен
Натриев дихидрогенфосфат монохидрат
Динатриев едетат
Натриев хлорид
m-крезол
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

2 години.

След първото отваряне на контейнера, продуктът остава химически и физически стабилен в продължение на 28 дни, ако се съхранява при температура от 2 °C до 8 °C.

От микробиологична гледна точка, след като се отвори, продуктът може да се съхранява максимум 28 дни при температура от 2 °C до 8 °C. Спазването на други срокове и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

В рамките на срока на годност, с цел транспортиране, разтворът може да се съхранява при температура 25 °C или по-ниска в продължение на максимум седем дни преди употребата му. Във всеки един момент по време на този период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използван през този седемдневен период, не може да бъде върнат за съхранение в хладилник и трябва да бъде изхвърлен.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C - 8 °C).

Да не се замразява.

За условията на съхранение на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

2,5 ml разтвор (съответстващ на 25 MIU) се доставя в еднодозов флакон (стъкло тип I), със запушалка (халобутилова гума) и обкатка (алуминиева) с капачка (полипропиленова).

IntronA се предлага в:

- Опаковка от 1 флакон

- Опаковка от 1 флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковка от 1 флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване
- Опаковка от 1 флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 12 марли за почистване
- Опаковка от 2 флакона
- Опаковка от 2 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковка от 2 флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване
- Опаковка от 2 флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 24 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона
- Опаковка от 12 флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 144 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Не всички дозови форми и концентрации са подходящи за всички показания. Необходимо е да се определи най-точната доза и концентрация.

Инжекционният или инфузионен разтвор IntronA може да бъде инжектиран веднага след изтегляне със стерилна спринцовка на необходимата доза от флакона.

Подробни инструкции за подкожното инжектиране на продукта са дадени в листовката за пациента (вж. „Как да си инжектирате IntronA“).

Приготвяне на разтвор на IntronA за интравенозна инфузия: Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За изтегляне на необходимата доза IntronA може да се използва всеки IntronA инжекционен или инфузионен разтвор, но след разтварянето му в разтвор на натриев хлорид крайната му концентрация не трябва да бъде под 0,3 милиона IU/ml. Изчисленото количество IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид в сак от поливинилхлорид или стъклена банка, и се влива в рамките на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Както с всички лекарствени продукти за парентерално приложение, преди да инжектирате IntronA, огледайте дали разтворът не съдържа частици или не е мътен. Разтворът трябва да е бистър и безцветен.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/027
EU/1/99/127/028
EU/1/99/127/029
EU/1/99/127/030
EU/1/99/127/043
EU/1/99/127/044
EU/1/99/127/048
EU/1/99/127/049
EU/1/99/127/050
EU/1/99/127/051
EU/1/99/127/052
EU/1/99/127/053

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 9 март 2000

Дата на последно подновяване: 9 март 2010

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологичното лекарствено вещество

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 3 милиона IU интерферон алфа-2b в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

3 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

1 еднодозов флакон

1 еднодозов флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

6 еднодозови флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

12 еднодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно или интравенозно приложение.

Преди интравенозно приложение трябва да се разрежи.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/011 1 еднодозов флакон

EU/1/99/127/012 1 еднодозов флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

EU/1/99/127/013 6 еднодозови флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

EU/1/99/127/014 12 еднодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IntronA 3 MIU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

IntronA 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 милиона IU/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 5 милиона IU интерферон алфа-2b в 0,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

1 еднодозов флакон

1 еднодозов флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

6 еднодозови флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

12 еднодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно или интравенозно приложение.

Преди интравенозно приложение трябва да се разрежи.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/015 1 еднодозов флакон

EU/1/99/127/016 1 еднодозов флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

EU/1/99/127/017 6 еднодозови флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

EU/1/99/127/018 12 еднодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IntronA 5 MIU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

IntronA 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 милиона IU/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 10 милиона IU/ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 10 милиона IU интерферон алфа-2b в 1 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

10 милиона IU/ml инжекционен или инфузионен разтвор

1 еднодозов флакон

1 еднодозов флакон, 1 спринцовка от 2 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване

6 еднодозови флакона, 6 спринцовки от 2 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване

12 еднодозови флакона, 12 спринцовки от 2 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно или интравенозно приложение.

Преди интравенозно приложение трябва да се разрежи.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

След изтегляне на необходимата доза, неизползваният продукт трябва да се изхвърли.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/019 1 еднодозов флакон
EU/1/99/127/020 1 еднодозов флакон, 1 спринцовка от 2 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
EU/1/99/127/021 6 еднодозови флакона, 6 спринцовки от 2 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
EU/1/99/127/022 12 еднодозови флакона, 12 спринцовки от 2 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IntronA 10 MIU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

IntronA 10 милиона IU/ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

10 милиона IU/ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 18 милиона IU/3 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 18 милиона IU интерферон алфа-2b в 3 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

18 милиона IU/3 ml инжекционен или инфузионен разтвор

1 многодозов флакон

1 многодозов флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване

1 многодозов флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване

2 многодозови флакона

2 многодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване

2 многодозови флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване

12 многодозови флакона

12 многодозови флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване

12 многодозови флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно или интравенозно приложение.

Преди интравенозно приложение трябва да се разрежи.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/023 1 многодозов флакон
EU/1/99/127/024 1 многодозов флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
EU/1/99/127/045 1 многодозов флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване
EU/1/99/127/025 2 многодозови флакона
EU/1/99/127/041 2 многодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване
EU/1/99/127/046 2 многодозови флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване
EU/1/99/127/026 12 многодозови флакона
EU/1/99/127/042 12 многодозови флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване
EU/1/99/127/047 12 многодозови флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА
--

IntronA 18 MIU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

IntronA 18 милиона IU/3 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

18 милиона IU/3 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

IntronA 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Един флакон съдържа 25 милиона IU интерферон алфа-2b в 2,5 ml разтвор.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

25 милиона IU/2,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор

1 многодозов флакон

1 многодозов флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване

1 многодозов флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване

1 многодозов флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 12 марли за почистване

2 многодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване

2 многодозови флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване

2 многодозови флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 24 марли за почистване

12 многодозови флакона

12 многодозови флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване

12 многодозови флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване

12 многодозови флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 144 марли за почистване

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно или интравенозно приложение.

Преди интравенозно приложение трябва да се разрежи.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/99/127/027 1 многодозов флакон
EU/1/99/127/028 1 многодозов флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
EU/1/99/127/048 1 многодозов флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване
EU/1/99/127/051 1 многодозов флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 12 марли за почистване
EU/1/99/127/029 2 многодозови флакона
EU/1/99/127/043 2 многодозови флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване
EU/1/99/127/049 2 многодозови флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване
EU/1/99/127/052 2 многодозови флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 24 марли за почистване
EU/1/99/127/030 12 многодозови флакона
EU/1/99/127/044 12 многодозови флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване
EU/1/99/127/050 12 многодозови флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване
EU/1/99/127/053 12 многодозови флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и

144 марли за почистване

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

IntronA 25 MIU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

Етикет на флакона

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

IntronA 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор
интерферон алфа-2b
s.c./i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

25 милиона IU/2,5 ml

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

IntronA 3 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA
3. Как да използвате IntronA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IntronA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва

IntronA (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания.

IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на определени заболявания, които засягат кръвта, костния мозък, лимфните възли или кожата и могат да засегнат и други органи. Такива са косматоклетъчна левкемия, хронична миелоидна левкемия, множественият миелом, фоликуларният лимфом, карциноидният тумор, злокачественият меланом.

Освен това IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

IntronA се използва в комбинация с рибавирин при деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, които преди това не са лекувани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA

Не използвайте IntronA

- ако сте алергични към интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които потискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).

- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.
- ако се лекувате с телбивудин (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IntronA

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- ако Ви лекуват за психично заболяване или в миналото сте лекувани за някакво друго нервно или психично разстройство, включително депресия (като чувство на тъга, потиснатост) или склонност към самоубийство или убийство (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с данни за тежко психично заболяване е противопоказано (вижте точка „Не използвайте IntronA“).
- ако имате цироза или други проблеми с черния дроб (различни от хепатит В или С).
- ако имате псориазис, по време на лечението с IntronA той може да се влоши.
- по време на лечението с IntronA рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако развиете симптоми на настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайно кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако развиете симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с това лекарство, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми със зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с IntronA в комбинация с рибавирин. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може да се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Ако сте преживели инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдали от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство, или имате анамнеза за злоупотреба с вещества (напр. алкохол или наркотици).

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Други лекарства и IntronA

Действието на IntronA се подсилва взаимно с действието на лекарства, които потискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминафилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с IntronA.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на IntronA и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Ако приемате **телбивудин** с пегилиран интерферон алфа-2а или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по ръцете и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

IntronA с храна, напитки и алкохол

По време на лечението с IntronA Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, Вие или партньорката Ви трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с IntronA, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат от употребата на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

IntronA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IntronA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар Ви е предписал IntronA за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар ще определи точната доза IntronA, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате IntronA, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате IntronA три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуалните дози могат да са различни и Вашият лекар може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3-годишна възраст и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Косматоклетъчна левкемия: 2 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хронична миелоидна левкемия: 4-5 милиона IU/m² дневно, инжектирани субкутанно (подкожно).

Множествен миелом: 3 милиона IU/m², 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Фоликуларен лимфом: Като допълнение към химиотерапията, 5 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Карциноиден тумор: 5 милиона IU, 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Злокачествен меланом, индукционна терапия: 20 милиона IU/m², инжектирани интравенозно ежедневно, 5 дни седмично в продължение на 4 седмици. Поддържащо лечение: 10 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Вашият лекар може да Ви предпише различна доза IntronA самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. цитарабин, рибавирин). Ако Ви предпишат IntronA в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на IntronA е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря или фармацевта си.

Подкожно приложение:

IntronA обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла IntronA се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вижте точка „КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA” в края на листовката).

Интравенозна инфузия:

Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За приготвяне на разтвора може да се използват флакони от всички дози, но окончателната концентрация на интерферон в разтвора на натриев хлорид не трябва да е под 0,3 милиона UI/ml. Необходимата доза IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml

9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции в сак от поливинилхлорид или стъклена банка и се влива като инфузия в продължение на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза IntronA. IntronA се инжектира или ежедневно (5 или 7 дни в седмицата), или три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте IntronA точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте IntronA точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза IntronA

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате IntronA

Ако сам си инжектирате IntronA или го инжектирате на дете, което е на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната доза възможно най-рано след установяване на пропуската, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да наложи медицинска помощ.

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система:

По време на самостоятелно лечение с IntronA или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите

за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Деца и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с IntronA и рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на едногодишния период на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 10-12 години след приключване на лечението.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на IntronA и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към IntronA. Може да се наложи спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно и болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на, лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници. Съобщава се за умерено и обикновено обратимо намаляване на трите вида кръвни клетки – бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити.

В началото на лечението с IntronA може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, Вашият лекар може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Възможните нежелани реакции, изброени по-долу, са групирани по честота:

Много чести	(засягат повече от 1 на 10 потребители)
Чести	(засягат 1 до 10 потребители на 100)
Нечести	(засягат 1 до 10 потребители на 1 000)
Редки	(засягат 1 до 10 потребители на 10 000)
Много редки	(засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Докладвани са следните нежелани реакции:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения:

болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипозни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения:

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на жлезите, зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс (мехурчета), промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), диарийни изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване или зачервяване на кожата, синини, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, леки потрепващи движения, понижена чувствителност на допир, артрит.

Нежелани реакции, за които има нечести съобщения:

бактериална инфекция, чувство за изтръпване и перикардит (възпаление на сърдечната обвивка).

Нежелани реакции, за които има редки съобщения:

пневмония.

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения:

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кръвене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при Вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Нежелани реакции, за които има съобщения с неизвестна честота:

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в цвета на езика, промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на IntronA има съобщения за развитие на синдрома на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък), мисли за застрашаване живота на други хора, мания (прекомерен и необоснован ентусиазъм), биполярни разстройства (разстройства на настроението, характеризирани се с редуващи се епизоди на тъга и възбуда), застойна сърдечна недостатъчност, перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), белодробна фиброза (увреждане на белите дробове) и реактивация на вирусен хепатит В (повторна поява на хепатит В) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. По-конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с IntronA.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IntronA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използвано през тези 7 дни, лекарството трябва да бъде изхвърлено.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваното лекарство трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IntronA

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b. Всеки флакон съдържа 3 милиона IU в 0,5 ml разтвор.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда IntronA и какво съдържа опаковката

IntronA се предлага под формата на инжекционен или инфузионен разтвор. Бистрият и безцветен разтвор се доставя в стъклен флакон.

IntronA се предлага в четири различни вида опаковки:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 1 флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковка от 6 флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: Производител:

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

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

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

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 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

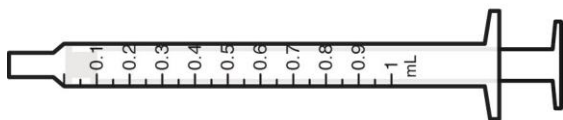
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Този листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с неприкрепена игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- спринцовка (например от 1 ml);
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожно инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA инжекционен разтвор.

Разопаковайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задържете спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Извакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна

гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

IntronA 5 милиона IU/0,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа листовка

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA
3. Как да използвате IntronA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IntronA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва

IntronA (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания.

IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на определени заболявания, които засягат кръвта, костния мозък, лимфните възли или кожата и могат да засегнат и други органи. Такива са косматоклетъчна левкемия, хронична миелоидна левкемия, множественият миелом, фоликуларният лимфом, карциноидният тумор, злокачественият меланом.

Освен това IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

IntronA се използва в комбинация с рибавирин при деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, които преди това не са лекувани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA

Не използвайте IntronA

- ако сте алергични към интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които потискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).

- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.
- ако се лекувате с телбивудин (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IntronA

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- ако Ви лекуват за психично заболяване или в миналото сте лекувани за някакво друго нервно или психично разстройство, включително депресия (като чувство на тъга, потиснатост) или склонност към самоубийство или убийство (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с данни за тежко психично заболяване е противопоказано (вижте точка „Не използвайте IntronA“).
- ако имате цироза или други проблеми с черния дроб (различни от хепатит В или С).
- ако имате псориазис, по време на лечението с IntronA той може да се влоши.
- по време на лечението с IntronA рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако развиете симптоми на настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайно кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако развиете симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с това лекарство, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми със зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с IntronA в комбинация с рибавирин. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може да се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Ако сте преживели инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдали от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство, или имате анамнеза за злоупотреба с вещества (напр. алкохол или наркотици).

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Други лекарства и IntronA

Действието на IntronA се подсилва взаимно с действието на лекарства, които потискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминофилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с IntronA.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на IntronA и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Ако приемате **телбивудин** с пегилиран интерферон алфа-2а или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по ръцете и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

IntronA с храна, напитки и алкохол

По време на лечението с IntronA Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, Вие или партньорката Ви трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с IntronA, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат от употребата на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

IntronA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 0,5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IntronA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар Ви е предписал IntronA за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар ще определи точната доза IntronA, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате IntronA, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате IntronA три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуалните дози могат да са различни и Вашият лекар може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3-годишна възраст и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Косматоклетъчна левкемия: 2 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хронична миелоидна левкемия: 4-5 милиона IU/m² дневно, инжектирани субкутанно (подкожно).

Множествен миелом: 3 милиона IU/m², 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Фоликуларен лимфом: Като допълнение към химиотерапията, 5 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Карциноиден тумор: 5 милиона IU, 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Злокачествен меланом, индукционна терапия: 20 милиона IU/m², инжектирани интравенозно ежедневно, 5 дни седмично в продължение на 4 седмици. Поддържащо лечение: 10 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Вашият лекар може да Ви предпише различна доза IntronA самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. цитарабин, рибавирин). Ако Ви предпишат IntronA в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на IntronA е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря или фармацевта си.

Подкожно приложение:

IntronA обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла IntronA се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вижте точка „КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA” в края на листовката).

Интравенозна инфузия:

Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За приготвяне на разтвора може да се използват флакони от всички дози, но окончателната концентрация на интерферон в разтвора на натриев хлорид не трябва да е под 0,3 милиона UI/ml. Необходимата доза IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции в сак от поливинилхлорид или стъклена банка и се влива като инфузия в продължение на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза IntronA. IntronA се инжектира или ежедневно (5 или 7 дни в седмицата), или три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте IntronA точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте IntronA точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза IntronA

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате IntronA

Ако сам си инжектирате IntronA или го инжектирате на дете, което е на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната доза възможно най-рано след установяване на пропускател, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да наложи медицинска помощ.

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система:

По време на самостоятелно лечение с IntronA или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска

помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Деца и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с IntronA и рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на едногодишния период на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 10-12 години след приключване на лечението.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на IntronA и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към IntronA. Може да се наложи спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно и болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници. Съобщава се за умерено и обикновено обратимо намаляване на трите вида кръвни клетки – бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити.

В началото на лечението с IntronA може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, Вашият лекар може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Възможните нежелани реакции, изброени по-долу, са групирани по честота:

Много чести	(засягат повече от 1 на 10 потребители)
Чести	(засягат 1 до 10 потребители на 100)
Нечести	(засягат 1 до 10 потребители на 1 000)
Редки	(засягат 1 до 10 потребители на 10 000)
Много редки	(засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Докладвани са следните нежелани реакции:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения:

болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замайване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипозни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения:

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на жлезите, зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс (мехурчета), промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), диарийни изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване или зачервяване на кожата, синини, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, леки потрепващи движения, понижена чувствителност на допир, артрит.

Нежелани реакции, за които има нечести съобщения:

бактериална инфекция, чувство за изтръпване и перикардит (възпаление на сърдечната обвивка).

Нежелани реакции, за които има редки съобщения:

пневмония.

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения:

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кръвене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при Вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Нежелани реакции, за които има съобщения с неизвестна честота:

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в цвета на езика, промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на IntronA има съобщения за развитие на синдрома на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък), мисли за застрашаване живота на други хора, мания (прекомерен и необоснован ентусиазъм), биполарни разстройства (разстройства на настроението, характеризирани се с редуващи се епизоди на тъга и възбуда), застойна сърдечна недостатъчност, перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), белодробна фиброза (увреждане на белите дробове) и реактивация на вирусен хепатит В (повторна поява на хепатит В) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. По-конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с IntronA.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IntronA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използвано през тези 7 дни, лекарството трябва да бъде изхвърлено.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваното лекарство трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IntronA

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b. Всеки флакон съдържа 5 милиона IU в 0,5 ml разтвор.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда IntronA и какво съдържа опаковката

IntronA се предлага под формата на инжекционен или инфузионен разтвор. Бистрият и безцветен разтвор се доставя в стъклен флакон.

IntronA се предлага в четири различни вида опаковки:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 1 флакон, 1 спринцовка от 1 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване.
- Опаковка от 6 флакона, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: Производител:

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

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

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

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 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

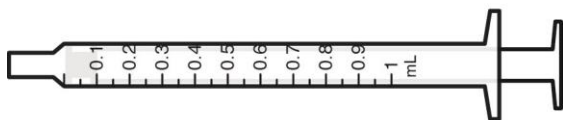
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Този листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с неприкрепена игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- спринцовка (например от 1 ml);
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожно инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA инжекционен разтвор.

Разопаковайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото. Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задържете спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Извакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна

гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

IntronA 10 милиона IU/ml инжекционен или инфузионен разтвор интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA
3. Как да използвате IntronA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IntronA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва

IntronA (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания.

IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на определени заболявания, които засягат кръвта, костния мозък, лимфните възли или кожата и могат да засегнат и други органи. Такива са косматоклетъчна левкемия, хронична миелоидна левкемия, множественият миелом, фоликуларният лимфом, карциноидният тумор, злокачественият меланом.

Освен това IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

IntronA се използва в комбинация с рибавирин при деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, които преди това не са лекувани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA

Не използвайте IntronA

- ако сте алергични към интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които потискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).

- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.
- ако се лекувате с телбивудин (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IntronA

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- ако Ви лекуват за психично заболяване или в миналото сте лекувани за някакво друго нервно или психично разстройство, включително депресия (като чувство на тъга, потиснатост) или склонност към самоубийство или убийство (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с данни за тежко психично заболяване е противопоказано (вижте точка „Не използвайте IntronA“).
- ако имате цироза или други проблеми с черния дроб (различни от хепатит В или С).
- ако имате псориазис, по време на лечението с IntronA той може да се влоши.
- по време на лечението с IntronA рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако развиете симптоми на настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайно кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако развиете симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с това лекарство, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми със зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с IntronA в комбинация с рибавирин. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може да се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Ако сте преживели инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдали от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство, или имате анамнеза за злоупотреба с вещества (напр. алкохол или наркотици).

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Други лекарства и IntronA

Действието на IntronA се подсилва взаимно с действието на лекарства, които потискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминафилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с IntronA.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на IntronA и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Ако приемате **телбивудин** с пегилиран интерферон алфа-2а или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по ръцете и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

IntronA с храна, напитки и алкохол

По време на лечението с IntronA Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, Вие или партньорката Ви трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с IntronA, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат от употребата на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

IntronA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IntronA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар Ви е предписал IntronA за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар ще определи точната доза IntronA, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате IntronA, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате IntronA три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуалните дози могат да са различни и Вашият лекар може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3-годишна възраст и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Косматоклетъчна левкемия: 2 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хронична миелоидна левкемия: 4-5 милиона IU/m² дневно, инжектирани субкутанно (подкожно).

Множествен миелом: 3 милиона IU/m², 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Фоликуларен лимфом: Като допълнение към химиотерапията, 5 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Карциноиден тумор: 5 милиона IU, 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Злокачествен меланом, индукционна терапия: 20 милиона IU/m², инжектирани интравенозно ежедневно, 5 дни седмично в продължение на 4 седмици. Поддържащо лечение: 10 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Вашият лекар може да Ви предпише различна доза IntronA самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. цитарабин, рибавирин). Ако Ви предпишат IntronA в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на IntronA е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря или фармацевта си.

Подкожно приложение:

IntronA обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла IntronA се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вижте точка „КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA” в края на листовката).

Интравенозна инфузия:

Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За приготвяне на разтвора може да се използват флакони от всички дози, но окончателната концентрация на интерферон в разтвора на натриев хлорид не трябва да е под 0,3 милиона UI/ml. Необходимата доза IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции в сак от поливинилхлорид или стъклена банка и се влива като инфузия в продължение на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза IntronA. IntronA се инжектира или ежедневно (5 или 7 дни в седмицата), или три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте IntronA точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте IntronA точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза IntronA

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате IntronA

Ако сам си инжектирате IntronA или го инжектирате на дете, което е на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната доза възможно най-рано след установяване на пропускател, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система:

По време на самостоятелно лечение с IntronA или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска

помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Деца и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с IntronA и рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на едногодишния период на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 10-12 години след приключване на лечението.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на IntronA и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към IntronA. Може да се наложи спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно и болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници. Съобщава се за умерено и обикновено обратимо намаляване на трите вида кръвни клетки – бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити.

В началото на лечението с IntronA може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, Вашият лекар може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Възможните нежелани реакции, изброени по-долу, са групирани по честота:

Много чести	(засягат повече от 1 на 10 потребители)
Чести	(засягат 1 до 10 потребители на 100)
Нечести	(засягат 1 до 10 потребители на 1 000)
Редки	(засягат 1 до 10 потребители на 10 000)
Много редки	(засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Докладвани са следните нежелани реакции:

Нежелани реакции, за които има много чести съобщения:

болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замайване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има чести съобщения:

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на жлезите, зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс (мехурчета), промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), диарийни изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване или зачервяване на кожата, синини, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, леки потрепващи движения, понижена чувствителност на допир, артрит.

Нежелани реакции, за които има нечести съобщения:

бактериална инфекция, чувство за изтръпване и перикардит (възпаление на сърдечната обвивка).

Нежелани реакции, за които има редки съобщения:

пневмония.

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения:

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кръвене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при Вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Нежелани реакции, за които има съобщения с неизвестна честота:

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в цвета на езика, промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазъм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на IntronA има съобщения за развитие на синдрома на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък), мисли за застрашаване живота на други хора, мания (прекомерен и необоснован ентусиазъм), биполярни разстройства (разстройства на настроението, характеризирани се с редуващи се епизоди на тъга и възбуда), застойна сърдечна недостатъчност, перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), белодробна фиброза (увреждане на белите дробове) и реактивация на вирусен хепатит В (повторна поява на хепатит В) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. По-конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с IntronA.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IntronA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използвано през тези 7 дни, лекарството трябва да бъде изхвърлено.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна във външния му вид.

След изтегляне на необходимата доза, неизползваното лекарство трябва да се изхвърли.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IntronA

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b. Всеки флакон съдържа 10 милиона IU в 1 ml разтвор.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда IntronA и какво съдържа опаковката

IntronA се предлага под формата на инжекционен или инфузионен разтвор. Бистрият и безцветен разтвор се доставя в стъклен флакон.

IntronA се предлага в четири различни вида опаковки:

- Опаковка от 1 флакон
- Опаковка от 1 флакон, 1 спринцовка от 2 ml, 1 инжекционна игла и 1 марля за почистване
- Опаковка от 6 флакона, 6 спринцовки от 2 ml, 6 инжекционни игли и 6 марли за почистване
- Опаковка от 12 флакона, 12 спринцовки от 2 ml, 12 инжекционни игли и 12 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: Производител:

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

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

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

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 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

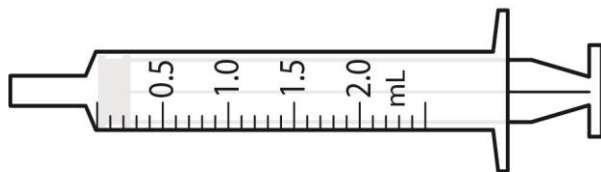
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Този листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с неприкрепена игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- спринцовка (например от 2 ml);
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;
- марля за почистване .

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA инжекционен разтвор.

Разпакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задържете спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Извакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка.

С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна

гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

IntronA 18 милиона IU/3 ml инжекционен или инфузионен разтвор интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA
3. Как да използвате IntronA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IntronA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва

IntronA (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания.

IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на определени заболявания, които засягат кръвта, костния мозък, лимфните възли или кожата и могат да засегнат и други органи. Такива са косматоклетъчна левкемия, хронична миелоидна левкемия, множественият миелом, фоликуларният лимфом, карциноидният тумор, злокачественият меланом.

Освен това IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

IntronA се използва в комбинация с рибавирин при деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, които преди това не са лекувани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA

Не използвайте IntronA

- ако сте алергични към интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които потискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).

- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.
- ако се лекувате с телбивудин (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IntronA

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- ако Ви лекуват за психично заболяване или в миналото сте лекувани за някакво друго нервно или психично разстройство, включително депресия (като чувство на тъга, потиснатост) или склонност към самоубийство или убийство (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с данни за тежко психично заболяване е противопоказано (вижте точка „Не използвайте IntronA“).
- ако имате цироза или други проблеми с черния дроб (различни от хепатит В или С).
- ако имате псориазис, по време на лечението с IntronA той може да се влоши.
- по време на лечението с IntronA рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако развиете симптоми на настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайно кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако развиете симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с това лекарство, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми със зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с IntronA в комбинация с рибавирин. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може да се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Ако сте преживели инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдали от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство, или имате анамнеза за злоупотреба с вещества (напр. алкохол или наркотици).

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Други лекарства и IntronA

Действието на IntronA се подсилва взаимно с действието на лекарства, които потискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминафилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с IntronA.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на IntronA и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Ако приемате **телбивудин** с пегилиран интерферон алфа-2а или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по ръцете и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

IntronA с храна, напитки и алкохол

По време на лечението с IntronA Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, Вие или партньорката Ви трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с IntronA, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат от употребата на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

IntronA

съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 3 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IntronA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар Ви е предписал IntronA за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар ще определи точната доза IntronA, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате IntronA, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате IntronA три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуалните дози могат да са различни и Вашият лекар може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3-годишна възраст и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Косматоклетъчна левкемия: 2 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хронична миелоидна левкемия: 4-5 милиона IU/m² дневно, инжектирани субкутанно (подкожно).

Множествен миелом: 3 милиона IU/m², 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Фоликуларен лимфом: Като допълнение към химиотерапията, 5 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Карциноиден тумор: 5 милиона IU, 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Злокачествен меланом, индукционна терапия: 20 милиона IU/m², инжектирани интравенозно ежедневно, 5 дни седмично в продължение на 4 седмици. Поддържащо лечение: 10 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Вашият лекар може да Ви предпише различна доза IntronA самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. цитарабин, рибавирин). Ако Ви предпишат IntronA в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на IntronA е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря или фармацевта си.

Подкожно приложение:

IntronA обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла IntronA се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вижте точка „КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA” в края на листовката).

Интравенозна инфузия:

Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За приготвяне на разтвора може да се използват флакони от всички дози, но окончателната концентрация на интерферон в разтвора на натриев хлорид не трябва да е под 0,3 милиона UI/ml. Необходимата доза IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции в сак от поливинилхлорид или стъклена банка и се влива като инфузия в продължение на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза IntronA. IntronA се инжектира или ежедневно (5 или 7 дни в седмицата), или три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте IntronA точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте IntronA точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза IntronA

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате IntronA

Ако сам си инжектирате IntronA или го инжектирате на дете, което е на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната доза възможно най-рано след установяване на пропуската, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да налага медицинска помощ.

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система:

По време на самостоятелно лечение с IntronA или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска

помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Деца и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с IntronA и рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на едногодишния период на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 10-12 години след приключване на лечението.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на IntronA и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към IntronA. Може да се наложи спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане” или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние; затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна” бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно и болезнено зачервяване или разрабяване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници. Съобщава се за умерено и обикновено обратимо намаляване на трите вида кръвни клетки – бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити.

В началото на лечението с IntronA може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, Вашият лекар може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Възможните нежелани реакции, изброени по-долу, са групирани по честота:

Много чести	(засягат повече от 1 на 10 потребители)
Чести	(засягат 1 до 10 потребители на 100)
Нечести	(засягат 1 до 10 потребители на 1 000)
Редки	(засягат 1 до 10 потребители на 10 000)
Много редки	(засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Докладвани са следните нежелани реакции:

Нежелани реакции, за които има много честоти съобщения:

болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипозни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има честоти съобщения:

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на жлезите, зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс (мехурчета), промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), диарийни изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване или зачервяване на кожата, синини, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, леки потрепващи движения, понижена чувствителност на допир, артрит.

Нежелани реакции, за които има нечестоти съобщения:

бактериална инфекция, чувство за изтръпване и перикардит (възпаление на сърдечната обвивка).

Нежелани реакции, за които има редки съобщения:

пневмония.

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения:

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кръвене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при Вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Нежелани реакции, за които има съобщения с неизвестна честота:

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в цвета на езика, промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на IntronA има съобщения за развитие на синдрома на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък), мисли за застрашаване живота на други хора, мания (прекомерен и необоснован ентусиазъм), биполярни разстройства (разстройства на настроението, характеризирани се с редуващи се епизоди на тъга и възбуда), застойна сърдечна недостатъчност, перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), белодробна фиброза (увреждане на белите дробове) и реактивация на вирусен хепатит В (повторна поява на хепатит В) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. По-конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с IntronA.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IntronA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използвано през тези 7 дни, лекарството трябва да бъде изхвърлено.

Веднъж отворен, продуктът може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура от 2°C до 8°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна във външния му вид.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IntronA

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b. Всеки флакон съдържа 18 милиона IU в 3 ml разтвор.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.
- В 1 ml от разтвора се съдържат 6 милиона IU интерферон алфа-2b.

Как изглежда IntronA и какво съдържа опаковката

IntronA се предлага под формата на инжекционен или инфузионен разтвор.

Бистрият и безцветен разтвор се доставя в стъклен флакон.

IntronA се доставя в девет различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона
- Опаковки от 2 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 24 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона
- Опаковки от 12 флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 144 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Нидерландия

Производител:

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

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.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@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
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
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 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

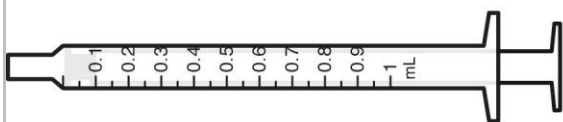
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с неприкрепена игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- спринцовка (например от 1 ml);
- игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожно инжектиране;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA инжекционен разтвор.

Разопакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответстваща доза (милиона IU) при използване на инжекционен или инфузионен разтвор IntronA 18 милиона IU/3 ml
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

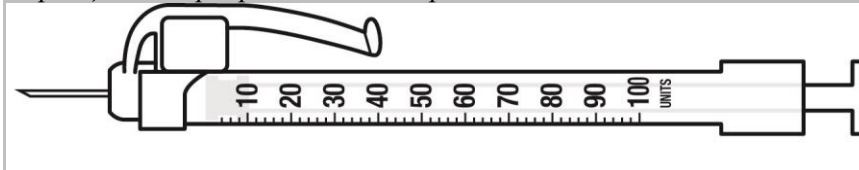
Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с прикрепена игла и предпазител за игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- една спринцовка от 1 ml с прикрепена игла и предпазител за иглата (BD SafetyGlide syringe);
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA разтвор.

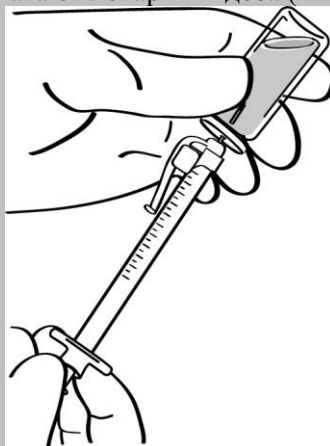
Разопакувайте спринцовката. Завъртете предпазителя на иглата за насочване на лумена на иглата или за по-добра видимост на дозировъчната скала.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята запушалка.

Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. С едната ръка обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора.

Другата Ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза (Фигура А).



Фигура А

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите мехурчета, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото обратно към правилната доза.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответстваща доза (милиона IU) при използване на IntronA 18 милиона IU/3 ml инжекционен или инфузионен разтвор
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

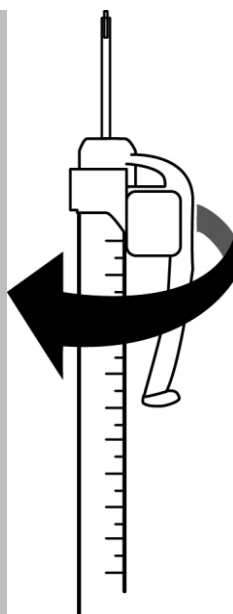
Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, затоплете спринцовката в дланта си. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

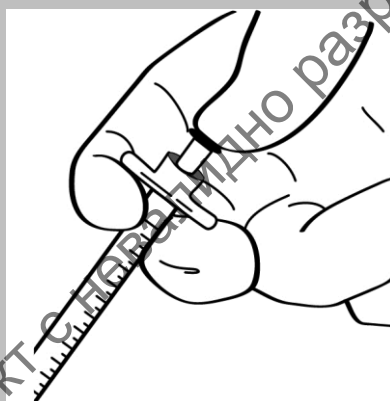
Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. За удобство на потребителя предпазителят на иглата може да се върти за улесняване на инжектирането (Фигура Б).



Фигура Б

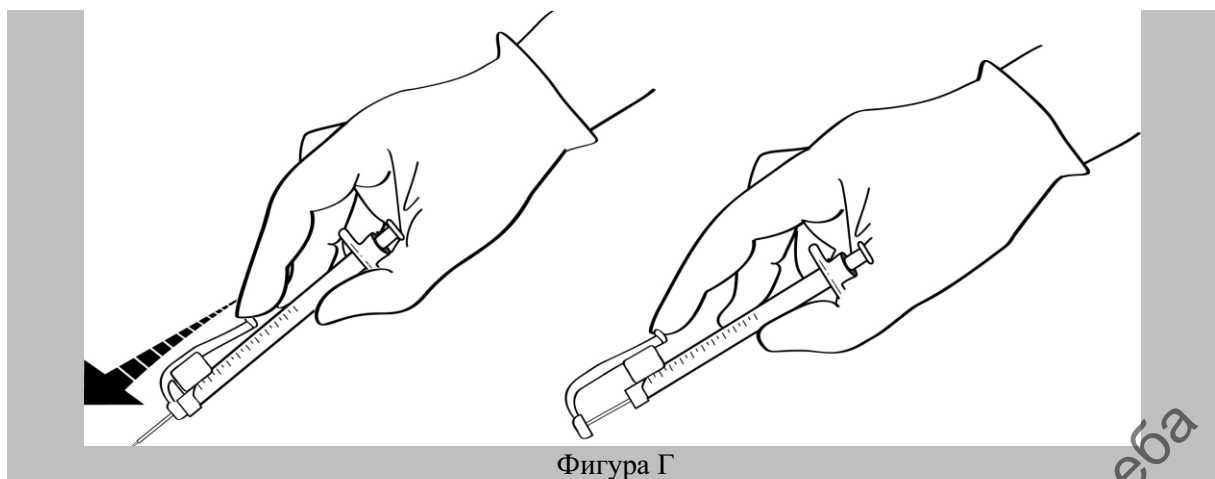
С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Инжектирайте разтвора чрез плавно натискане на буталото докрай (Фигура В).



Фигура В

Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирайте мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Активирайте предпазния механизъм на спринцовката след като я отстраните от мястото на инжектиране като придвижите изцяло буталото на предпазителя напред, така че то да е напълно изтеглено, а върхът на иглата да е покрит (Фигура Г). Убедете се с очите си, че буталото е напълно изтеглено и върхът на иглата е покрит. Ако не можете да активирате механизма, изхвърлете незабавно спринцовката в контейнер за остри отпадъци. Изхвърлете спринцовката с прикрепената игла в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.



Упълномощен представител:
 BD, Laagstraat 57, B-9140
 Temse, Белгия

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

IntronA 25 милиона IU/2,5 ml инжекционен или инфузионен разтвор интерферон алфа-2b (interferon alfa-2b)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

1. Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA
3. Как да използвате IntronA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате IntronA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява IntronA и за какво се използва

IntronA (интерферон алфа-2b) променя имунния отговор така, че организмът да може да се бори по-ефикасно с инфекциозните и някои тежки заболявания.

IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на определени заболявания, които засягат кръвта, костния мозък, лимфните възли или кожата и могат да засегнат и други органи. Такива са косматоклетъчна левкемия, хронична миелоидна левкемия, множественият миелом, фоликуларният лимфом, карциноидният тумор, злокачественият меланом.

Освен това IntronA се използва при възрастни пациенти за лечение на хроничен хепатит В и хроничен хепатит С, които представляват вирусни инфекции, засягащи черния дроб.

IntronA се използва в комбинация с рибавирин при деца над 3-годишна възраст и юноши с хроничен хепатит С, които преди това не са лекувани.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате IntronA

Не използвайте IntronA

- ако сте алергични към интерферон или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате тежко сърдечно заболяване.
- ако чернодробната или бъбречната Ви функция е нарушена.
- ако имате напреднало или декомпенсирано (неовладяно) чернодробно заболяване.
- ако имате хепатит и наскоро сте лекувани с лекарства, които потискат имунната система (с изключение на краткотрайно лечение с медикаменти от групата на кортикостероидите).
- ако някога сте получавали гърчове (конвулсии).

- ако имате автоимунно заболяване или Ви е трансплантиран орган и приемате лекарства, които потискат имунната система (имунната система помага за защитата на организма от причинители на инфекции).
- ако имате заболяване на щитовидната жлеза, което не е добре овладяно.
- ако се лекувате с телбивудин (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).

Деца и юноши:

- ако сте имали сериозно нервно или психично заболяване, като например тежка депресия или мисли за самоубийство.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате IntronA

- ако сте бременна или възнамерявате да забременеете (вижте точка „Бременност и кърмене“).
- ако Ви лекуват за психично заболяване или в миналото сте лекувани за някакво друго нервно или психично разстройство, включително депресия (като чувство на тъга, потиснатост) или склонност към самоубийство или убийство (вижте точка 4 „Възможни нежелани реакции“). Приложението на интерферон алфа-2b при деца и юноши с данни за тежко психично заболяване е противопоказано (вижте точка „Не използвайте IntronA“).
- ако имате цироза или други проблеми с черния дроб (различни от хепатит В или С).
- ако имате псориазис, по време на лечението с IntronA той може да се влоши.
- по време на лечението с IntronA рискът от инфекциозни заболявания може да е повишен. Ако смятате, че се разболявате, свържете се с лекаря си.
- ако развиете симптоми на настинка или друга инфекция на дихателните пътища като например повишена температура, кашлица или задух, кажете това на лекаря си.
- ако забележите необичайно кървене или образуване на синини, веднага съобщете това на лекаря си.
- ако развиете симптоми на тежка алергична реакция (като задух, хриптене, обриви) докато се лекувате с това лекарство, незабавно потърсете медицинска помощ.
- ако Ви лекуват за HIV-инфекция (вижте точка „Други лекарства и IntronA“).
- ако имате или сте имали инфекция с вирусен хепатит В, тъй като е възможно Вашият лекар да иска да Ви проследява отблизо.
- ако Ви е присаден орган – бъбрек или черен дроб, интерферонът може да повиши риска от отхвърляне. Трябва да обсъдите това с лекаря си.

При пациенти, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, има съобщения за проблеми със зъбите и венците, които могат да доведат до загуба на зъби. В допълнение пресъхването на устата може да доведе до увреждане на зъбите и лигавицата на устата по време на продължителното лечение с IntronA в комбинация с рибавирин. Трябва добре да измивате зъбите си два пъти дневно и редовно да ходите на стоматологичен преглед. Освен това при някои пациенти може да се появи повръщане. Ако се появи подобна реакция, след това изплакнете добре устата си.

Ако сте преживели инфаркт или имате друго сърдечно заболяване, съобщете това на лекаря си; също и ако някога сте имали проблеми с дишането или пневмония, проблеми с кръвосъсирването, чернодробно заболяване, заболяване на щитовидната жлеза, диабет, високо или ниско кръвно налягане.

Съобщете на лекаря си, ако някога са Ви лекували за депресия или друго психично заболяване; ако сте страдали от объркване или загуба на съзнание, ако сте мислили за самоубийство или сте правили опит за самоубийство, или имате анамнеза за злоупотреба с вещества (напр. алкохол или наркотици).

Ако приемате китайското билково лекарство Шосайкото, непременно кажете това на лекаря си.

Други лекарства и IntronA

Действието на IntronA се подсилва взаимно с действието на лекарства, които потискат функциите на нервната Ви система и могат да причинят сънливост. Обсъдете с лекаря или фармацевта си дали можете да приемате алкохол, сънотворни, успокоителни или силни обезболяващи лекарства.

Моля, информирайте Вашия лекар, ако приемате теофилин или аминафилин за лечение на астма, както и за всички други лекарства, които приемате или наскоро сте приемали, включително и такива, отпускани без рецепта, понеже може да се налага дозировката на някои от тях да бъде коригирана по време на лечението с IntronA.

Пациенти, инфектирани и с HIV: Високоактивната антиретровирусна терапия (HAART), която представлява лечение за инфекцията с HIV, може да причини развитие на лактацидоза и влошаване на чернодробната функция. Ако Вие сте на HAART, добавянето на IntronA и рибавирин може да повиши риска от развитие на лактацидоза или чернодробна недостатъчност. Вашият лекар ще Ви следи за белези и симптоми на тези състояния (моля, също така прочетете Листовката за пациента на рибавирин). В допълнение при пациентите, лекувани с IntronA в комбинация с рибавирин, както и със зидовудин, може да е повишен рискът от развитие на анемия (понижен брой на червените кръвни клетки).

Ако приемате **телбивудин** с пегилиран интерферон алфа-2а или някакъв вид инжекционен продукт на интерферон, рискът за развитие на периферна невропатия (скованост, мравучкане и/или усещания за парене по ръцете и /или краката) е по-висок. Тези събития могат също да бъдат по-тежки. Следователно, комбинацията на IntronA с телбивудин е противопоказана.

Моля информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате или наскоро се приемали други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

IntronA с храна, напитки и алкохол

По време на лечението с IntronA Вашият лекар може да ви каже да пиете повече течности, за да се намали опасността от понижаване на кръвното Ви налягане.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. При проучвания при бременни животни са наблюдавани случаи на аборт, предизвикани от приложението на интерферон. Въздействието му върху бременността при хора обаче не е известно.

Ако Ви е предписано лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, рибавиринът може да увреди плода и затова както мъжете, така и жените, които приемат рибавирин, трябва да взимат предпазни мерки.

- ако Вие сте **момиче** или **жена** в детеродна възраст, лечението може да започне само след получаване на отрицателен резултат от тест за бременност, като по време на лечението и в продължение на четири месеца след края на лечението всеки месец трябва да си правите тест за бременност, който да е отрицателен. Вие трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и четири месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

- ако Вие сте **мъж** и приемате рибавирин, при сексуален контакт с бременна жена задължително трябва да използвате презерватив. По този начин ще се намали опасността от контакт на женския организъм с рибавирин. Ако партньорката Ви не е бременна, но е в детеродна възраст, по време на лечението Ви и в продължение на седем месеца след края му тя трябва всеки месец да си прави тест за бременност. Можете да обсъдите това с лекаря си. Ако сте мъж, Вие или партньорката Ви трябва да използвате ефикасни методи за контрацепция по време на лечението Ви с рибавирин и в продължение на седем месеца след края на лечението. Можете да обсъдите това с лекаря си.

Не е известно дали това лекарство преминава в майчиното мляко. Поради това, ако сте на лечение с IntronA, не трябва да кърмите. Ако сте на комбинирано лечение с IntronA и рибавирин, прочетете съответния раздел в листовката на рибавирин.

Шофиране и работа с машини

Ако се почувствате сънени, отпаднали или объркани в резултат от употребата на това лекарство, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини.

IntronA съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 2,5 ml, т.е. той практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате IntronA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вашият лекар Ви е предписал IntronA за лечение на Вашето заболяване; не преотстъпвайте това лекарство на никой друг.

Вашият лекар ще определи точната доза IntronA, която трябва да Ви се прилага, в зависимост от индивидуалните Ви нужди. Дозировката е различна за различните заболявания.

Ако сам/сама си инжектирате IntronA, трябва да се уверите, че опаковките, които сте получили, съдържат предписаната Ви доза. Ако трябва да си инжектирате IntronA три пъти седмично, най-добре е да го правите през ден.

По-долу са дадени обичайните начални дози при всяко заболяване; все пак, индивидуалните дози могат да са различни и Вашият лекар може да реши да промени дозировката Ви според Вашите специфични нужди:

Хроничен хепатит В: 5 до 10 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хроничен хепатит С: *Възрастни* - 3 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) самостоятелно или в комбинация с рибавирин. *Деца над 3-годишна възраст и юноши* - 3 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно) в комбинация с рибавирин (моля, прочетете листовката за пациента на рибавирин).

Косматоклетъчна левкемия: 2 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Хронична миелоидна левкемия: 4-5 милиона IU/m² дневно, инжектирани субкутанно (подкожно).

Множествен миелом: 3 милиона IU/m², 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Фоликуларен лимфом: Като допълнение към химиотерапията, 5 милиона IU 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Карциноиден тумор: 5 милиона IU, 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Злокачествен меланом, индукционна терапия: 20 милиона IU/m², инжектирани интравенозно ежедневно, 5 дни седмично в продължение на 4 седмици. Поддържащо лечение: 10 милиона IU/m² 3 пъти седмично (през ден), инжектирани субкутанно (подкожно).

Вашият лекар може да Ви предпише различна доза IntronA самостоятелно или в комбинация с други лекарства (напр. цитарабин, рибавирин). Ако Ви предпишат IntronA в комбинация с друго лекарство, моля, прочетете и неговата Листовка за пациента. Вашият лекар ще определи точната дозировка и схема в зависимост от Вашите нужди. Ако имате впечатлението, че ефектът на IntronA е твърде силен или твърде слаб, обсъдете това с лекаря или фармацевта си.

Подкожно приложение:

IntronA обикновено се прилага подкожно. Това означава, че с помощта на къса игла IntronA се инжектира в мастната тъкан под кожата. Ако си инжектирате лекарството сами, Вие ще бъдете инструктирани как да си приготвите разтвора и как да си го инжектирате. В тази листовка са дадени подробни указания за подкожното инжектиране (вижте точка „КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA” в края на листовката).

Интравенозна инфузия:

Разтворът за инфузия трябва да се приготвя непосредствено преди приложението му. За приготвяне на разтвора може да се използват флакони от всички дози, но окончателната концентрация на интерферон в разтвора на натриев хлорид не трябва да е под 0,3 милиона UI/ml. Необходимата доза IntronA се изтегля от флакона (флаконите), добавя се към 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) разтвор на натриев хлорид за инжекции в сак от поливинилхлорид или стъклена банка и се влива като инфузия в продължение на 20 минути.

IntronA не трябва да се инфузира едновременно с какъвто и да е друг лекарствен продукт.

Във всеки ден от определената схема се инжектира една доза IntronA. IntronA се инжектира или ежедневно (5 или 7 дни в седмицата), или три пъти седмично, през ден, например в понеделник, сряда и петък. Интерферонът може да причини необичайна отпадналост; ако си инжектирате лекарството сами или го инжектирате на дете, инжектирайте го преди лягане.

Прилагайте IntronA точно така, както Ви е предписан от Вашия лекар. Не превишавайте препоръчаната доза и прилагайте IntronA точно толкова време, за колкото Ви е предписан.

Ако сте използвали повече от необходимата доза IntronA

Незабавно се свържете с лекаря си.

Ако сте пропуснали да използвате IntronA

Ако сам си инжектирате IntronA или го инжектирате на дете, което е на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, инжектирайте препоръчаната доза възможно най-рано след установяване на пропускател, след което продължете лечението както обикновено. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза. Ако трябва да си прилагате това лекарство ежедневно и случайно сте пропуснали цял ден, на следващия ден продължете лечението както обикновено. Ако е необходимо, свържете се с лекаря или фармацевта си.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Макар че не всички тези нежелани реакции ще се развият, ако някоя от тях се прояви, тя може да наложи медицинска помощ.

Психични нарушения и нарушения от страна на централната нервна система:

По време на самостоятелно лечение с IntronA или в комбинация с рибавирин някои хора развиват депресия, като в някои случаи започват да мислят за застрашаване живота на други хора, за самоубийство или поведението им става агресивно (понякога спрямо други хора). Някои пациенти дори извършват самоубийство. Ако развиете депресия, започнете да мислите за самоубийство или забележите промяна в поведението си, спешно потърсете медицинска

помощ. Може да помолите член на семейството Ви или Ваш близък приятел да следи за белези на депресия или промяна в поведението Ви.

Деца и юношите са особено податливи към развитие на депресия по време на лечение с IntronA и рибавирин. Незабавно се свържете с лекаря си или спешно потърсете медицинска помощ, ако детето Ви има необичайно поведение, ако се чувства потиснато или иска да нарани себе си или други хора.

Растеж и развитие (деца и юноши):

По време на едногодишния период на лечение с IntronA в комбинация с рибавирин, някои деца и юноши не порастват на височина или не наддават на тегло с очакваните темпове. Някои деца не достигат очакваната височина в рамките на 10-12 години след приключване на лечението.

Ако се развие някоя от следните нежелани реакции, прекратете приложението на IntronA и незабавно се свържете с лекаря си или отидете в спешното отделение на най-близката болница:

- оток на дланите, ходилата, глезените, лицето, устните, устата или гърлото, предизвикващ затруднено преглъщане или дишане; поява на обриви; загуба на съзнание.

Това са сериозни нежелани реакции. Ако се развият, това може да се дължи на тежка алергична реакция към IntronA. Може да се наложи спешна медицинска помощ или постъпване в болница. Тези сериозни нежелани реакции са много редки.

Незабавно се свържете с лекаря си, ако се прояви някоя от следните нежелани реакции:

- болка в гърдите или упорита и силна кашлица; неравномерна или ускорена сърдечна дейност; задух, объркване, отслабено внимание, изтръпване или „мравучкане“ или болка в ръцете или стъпалата; гърчове (конвулсии); безсъние, затруднен мисловен процес или концентрация; нарушено съзнание; самоубийствени мисли, опит за самоубийство, промяна на поведението или агресивно поведение (понякога спрямо други хора), халюцинации; силна болка в корема, черни или подобни на катран изпражнения; кръв в изпражненията или урината; силно кръвотечение от носа; „восьчна“ бледост, повишаване на кръвната захар, повишаване на температурата или втрисане, появило се няколко седмици след началото на лечението, болка в гърба или хълбоците, затруднено уриниране, поява на проблеми с очите, зрението или слуха, загуба на слуха, силно и болезнено зачервяване или разраняване на кожата или на лигавиците.

Това може да са белези на сериозни нежелани реакции, налагащи спешна медицинска помощ. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да провери дали белите Ви кръвни клетки (клетки, които се борят срещу причинителите на инфекции), червените Ви кръвни клетки (съдържащи желязо клетки, които пренасят кислород) и тромбоцитите Ви (клетки, участващи в процеса на кръвосъсирване), както и други лабораторни показатели, са в приемливи граници. Съобщава се за умерено и обикновено обратимо намаляване на трите вида кръвни клетки – бели кръвни клетки, червени кръвни клетки и тромбоцити.

В началото на лечението с IntronA може да имате грипоподобни симптоми, отпадналост, главоболие, болки в мускулите, болки в ставите, тръпки, втрисане. Ако тези симптоми се проявят, Вашият лекар може да Ви препоръча да пиете парацетамол.

Възможните нежелани реакции, изброени по-долу, са групирани по честота:

Много чести	(засягат повече от 1 на 10 потребители)
Чести	(засягат 1 до 10 потребители на 100)
Нечести	(засягат 1 до 10 потребители на 1 000)
Редки	(засягат 1 до 10 потребители на 10 000)
Много редки	(засягат по-малко от 1 на 10 000 потребители)
С неизвестна честота	(от наличните данни не може да бъде направена оценка)

Докладвани са следните нежелани реакции:

Нежелани реакции, за които има много честоти съобщения:

болка, подуване, зачервяване или увреждане на кожата на мястото на инжектиране, опадане на косата, замаяване, промяна на апетита, болка в корема, диария, гадене (повдигане), вирусни инфекции, чувство на потиснатост, емоционална лабилност, безсъние, тревожност, възпаление на гърлото и болка при гълтане, умора, тръпки/втрисане, повишена температура, грипоподобни симптоми, общо чувство за дискомфорт, главоболие, отслабване на тегло, повръщане, раздразнителност, слабост, лесна промяна на настроението, кашлица (понякога упорита), задух, сърбеж, суха кожа, обриви, внезапна и силна болка в мускулите, болки в ставите, мускулно-скелетни болки, промяна в стойностите на лабораторните показатели, включително и намален брой на белите кръвни клетки. При някои деца се наблюдава забавяне на темпа на растеж (на ръст и на тегло).

Нежелани реакции, за които има честоти съобщения:

жажда, обезводняване, повишено кръвно налягане, мигрена, подуване на жлезите, зачервяване на лицето, нарушена менструация, понижено либидо, проблеми от страна на влагалището, болки в млечните жлези, болки в тестисите, проблеми с щитовидната жлеза, зачервяване на венците, сухота в устата, зачервяване и болки в устата и езика, болки в зъбите, проблеми със зъбите, херпес симплекс (мехурчета), промяна на вкуса, „разстроен“ стомах, диспепсия (парене зад гръдната кост), запек, увеличаване на черния дроб (проблеми с черния дроб, понякога сериозни), диарийни изпражнения, нощно напикаване при деца, възпаление на синусите, бронхит, болка в очите, проблеми със слъзните канали, конюнктивит (зачервяване на очите), тревожност, съненост, ходене на сън, проблеми с поведението, нервност, запушен нос или хрема, кихане, учестено дишане, побледняване или зачервяване на кожата, синини, проблеми с кожата или ноктите, псориазис (ново появил се или влошаване на съществуващ), засилено потене, учестено уриниране, леки потрепващи движения, понижена чувствителност на допир, артрит.

Нежелани реакции, за които има нечестоти съобщения:

бактериална инфекция, чувство за изтръпване и перикардит (възпаление на сърдечната обвивка).

Нежелани реакции, за които има редки съобщения:

пневмония.

Нежелани реакции, за които има много редки съобщения:

понижаване на кръвното налягане, отичане на лицето, диабет, крампи на мускулите на краката, болка в гърба, проблеми с бъбреците, увреждане на нерви, кръвене от венците, апластична анемия. Има съобщения и за аплазия на еритроцитния ред – състояние, при което спира или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това води до развитие на тежка анемия, като симптомите са необичайна отпадналост и липса на енергия.

Има много редки съобщения за развитие на саркоидоза (заболяване, характеризиращо се с упорита треска, загуба на тегло, болка и подуване на ставите, кожни лезии и подуване на лимфните възли). Много рядко е наблюдавана загуба на съзнание, предимно при пациенти в напреднала възраст, лекувани с високи дози. Има съобщения и за инсулти (мозъчен удар). Ако при Вас се проявят някои от тези симптоми, веднага се свържете с лекаря си.

Нежелани реакции, за които има съобщения с неизвестна честота:

Има съобщения за нарушения на зъбите и периодонциума (засягане на венците), промяна в цвета на езика, промяна в психическото състояние, загуба на съзнание, остри реакции на свръхчувствителност включително уртикария (копривна треска), ангиоедем (подуване на дланите, стъпалата, глезените, лицето, устните или гърлото, което може да причини затруднения при преглъщане или дишане), бронхоспазм и анафилаксия (тежка алергична реакция, която засяга цялото тяло), но честотата на тези нежелани реакции не е известна.

Освен това при употреба на IntronA има съобщения за развитие на синдрома на Фогт-Коянаги-Харада (автоимунно възпалително заболяване, което засяга очите, кожата, тъпанчевата мембрана, мозъчните обвивки и обвивките на гръбначния мозък), мисли за застрашаване живота на други хора, мания (прекомерен и необоснован ентусиазъм), биполярни разстройства (разстройства на настроението, характеризирани се с редуващи се епизоди на тъга и възбуда), застойна сърдечна недостатъчност, перикарден излив (събиране на течност между перикарда (обвивката на сърцето) и самото сърце), белодробна фиброза (увреждане на белите дробове) и реактивация на вирусен хепатит В (повторна поява на хепатит В) при HCV/HIV коинфектирани пациенти.

Белодробна артериална хипертония — заболяване, характеризиращо се с тежко стесняване на кръвоносните съдове в белите дробове, водещо до високо кръвно налягане в кръвоносните съдове, които пренасят кръв от сърцето до белите дробове. По-конкретно то може да възникне при пациенти с рискови фактори като HIV инфекция или тежки чернодробни проблеми (цироза). Нежеланата реакция може да се развие в различни моменти по време на лечението, обикновено няколко месеца след началото на лечението с IntronA.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате IntronA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

Да не се замразява.

При кратко пътуване разтворът може да бъде съхраняван извън хладилник при температура под 25°C в продължение на до седем дни, преди да се използва. Във всеки един момент в рамките на този 7-дневен период разтворът на IntronA може да бъде върнат в хладилника. Ако не бъде използвано през тези 7 дни, лекарството трябва да бъде изхвърлено.

Веднъж отворен, продуктът може да бъде съхраняван най-много 28 дни при температура от 2°C до 8°C.

Не използвайте това лекарство, ако забележите промяна във външния му вид.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа IntronA

- Активното вещество е рекомбинантен интерферон алфа-2b. Всеки флакон съдържа 25 милиона IU в 2,5 ml разтвор.
- Другите съставки са динатриев фосфат, безводен, натриев дихидрогенфосфат монохидрат, натриев едетат, натриев хлорид, m-крезол, полисорбат 80 и вода за инжекции.
- В 1 ml от разтвора се съдържат 10 милиона IU интерферон алфа-2b.

Как изглежда IntronA и какво съдържа опаковката

IntronA се предлага под формата на инжекционен или инфузионен разтвор. Бистрият и безцветен разтвор се доставя в стъклен флакон.

IntronA се доставя в дванадесет различни вида опаковки:

- Опаковки от 1 флакон
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки от 1 ml, 6 инжекционни игли и 12 марли за почистване
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml, и 12 марли за почистване
- Опаковки от 1 флакон, 6 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 12 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона
- Опаковки от 2 флакона, 12 спринцовки от 1 ml, 12 инжекционни игли и 24 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml и 24 марли за почистване
- Опаковки от 2 флакона, 12 спринцовки с прикрепена игла от 1 ml и 24 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона
- Опаковки от 12 флакона, 72 спринцовки от 1 ml, 72 инжекционни игли и 144 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml и 144 марли за почистване
- Опаковки от 12 флакона, 72 спринцовки с прикрепена игла и предпазител за игла от 1 ml и 144 марли за почистване

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба: Производител:

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
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: 80000 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 B.V.
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
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
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 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Дата на последно преразглеждане на листовката**Други източници на информация**

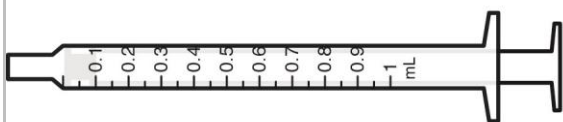
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с неприкрепена игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

един флакон IntronA инжекционен разтвор;

спринцовка (например от 1 ml);

игла за подкожни инжекции (например 0,4 x 13 mm [27G]) за подкожното инжектиране;

марля за почистване .

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA инжекционен разтвор.

Разопакувайте спринцовката. Не докосвайте върха ѝ. Вземете иглата и я поставете стабилно на върха на спринцовката.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответстваща доза (милиона IU) при използване на инжекционен или инфузионен разтвор IntronA 25 милиона IU/2,5 ml
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, задръжте спринцовката в ръка, докато се затопли. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

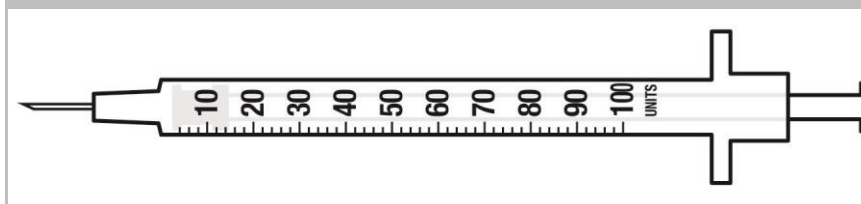
Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с прикрепена игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- една спринцовка с прикрепена игла за подкожна инжекция;
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA разтвор.

Разопаковайте спринцовката. Уверете се, че иглата с предпазителя е поставена стабилно върху спринцовката като натиснете докато завъртате предпазителя.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята запушалка.

Вкарайте иглата във флакона с IntronA разтвор и инжектирайте въздуха в него. Обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора.

Другата Ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото. Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза.

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответстваща доза (милиона IU) при използване на инжекционен или инфузионен разтвор IntronA 25 милиона IU/2,5 ml
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, затоплете спринцовката между дланите си. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

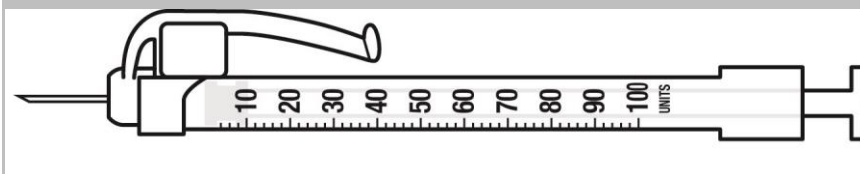
Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията.

Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора. Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Изхвърлете ги в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.

КАК ДА СИ ИНЖЕКТИРАТЕ INTRONA

Спринцовка с прикрепена игла и предпазител за игла



В дадените по-долу указания е обяснено как сами да си инжектирате IntronA. Моля, прочетете указанията внимателно и ги следвайте стъпка по стъпка. Вашият лекар или неговият/неговата медицинска сестра ще Ви обясни как сами да си инжектирате IntronA. Не се опитвайте да си инжектирате лекарството сами, ако не сте сигурни, че разбирате напълно процедурата и какво е необходимо за нея.

Подготовка

Преди да започнете, подгответе всичко необходимо:

- един флакон IntronA инжекционен разтвор;
- една спринцовка от 1 ml с прикрепена игла и предпазител за иглата (BD SafetyGlide syringe);
- марля за почистване.

Измийте добре ръцете си.

Измерване на необходимата доза IntronA инжекционен разтвор

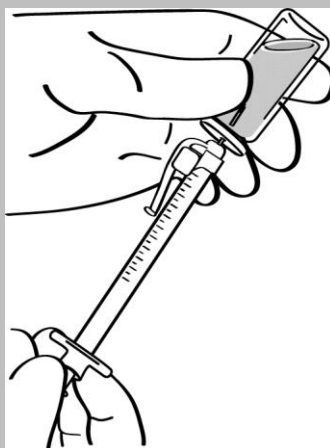
Махнете предпазната капачка на флакона. Ако това е многодозов флакон, трябва да махнете предпазната капачка само преди първото инжектиране. С марлята почистете гумената запушалка на флакона IntronA разтвор.

Разопаковайте спринцовката. Завъртете предпазителя на иглата за насочване на лумена на иглата или за по-добра видимост на дозировъчната скала.

Свалете предпазителя на иглата, без да я докосвате, и напълнете спринцовката с въздух, като изтеглите буталото до маркировката, отразяваща предписаната Ви от Вашия лекар доза.

Дръжте флакона IntronA изправен, без да докосвате с ръка почистената с марлята гумена запушалка. Вкарайте иглата във флакона с IntronA и инжектирайте въздуха в него. С едната ръка обърнете флакона заедно със спринцовката надолу. Уверете се, че върхът на иглата е потопен в разтвора. Другата Ви ръка трябва да е свободна, за да изтеглите буталото.

Издърпайте буталото, докато изтеглите в спринцовката предписаната от лекаря Ви доза (Фигура А).



Фигура А

Извадете иглата от флакона и проверете дали в спринцовката има въздушни мехурчета. Ако видите такива, изтеглете буталото малко назад и леко почукайте спринцовката, като я задържате с насочен нагоре връх, докато мехурчетата изчезнат. Бавно върнете буталото.

Обем, който трябва да изтеглите в зависимост от дозата:

Обем (ml)	Съответстваща доза (милиона IU) при използване на инжекционен или инфузионен разтвор IntronA 25 милиона IU/2,5 ml
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Върнете предпазителя на иглата и поставете спринцовката на равна повърхност.

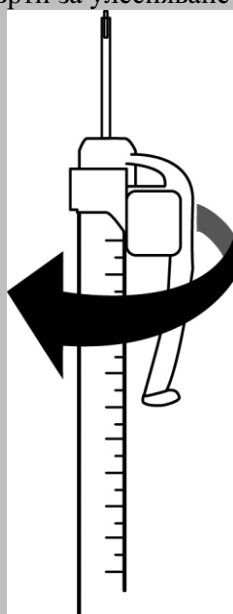
Уверете се, че разтворът се е затоплил до стайна температура (до 25°C). Ако разтворът е студен, затоплете спринцовката между дланите си. Внимателно огледайте разтвора, преди да си го инжектирате: трябва да е бистър и безцветен. Не го използвайте, ако забележите промяна в цвета или наличие на неразтворени частици. Вече сте готови за инжектиране на лекарството си.

Инжектиране на разтвора

Изберете мястото за инжектиране. Най-добре е да се инжектира на места, където между кожата и подлежащите мускули има слой мастна тъкан: бедрото, външната част на мишницата (ако си инжектирате лекарството на това място, може да имате нужда от помощ), корема (с изключение на пъпа и талията). Ако сте изключително слаб/слаба, правете си инжекциите само на бедрото или външната повърхност на мишницата.

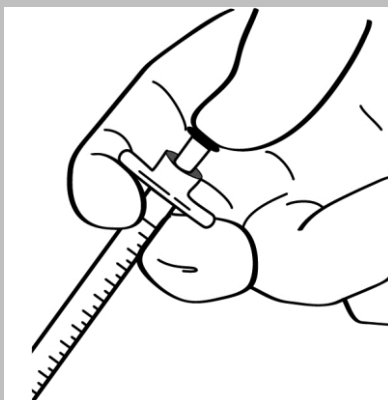
Всеки път сменяйте мястото на инжектиране.

Почистете и дезинфекцирайте кожата около мястото, на което ще правите инжекцията. Изчакайте да изсъхне. Махнете предпазителя на иглата. За удобство на потребителя предпазителят на иглата може да се върти за улесняване на инжектирането (Фигура Б).



Фигура Б

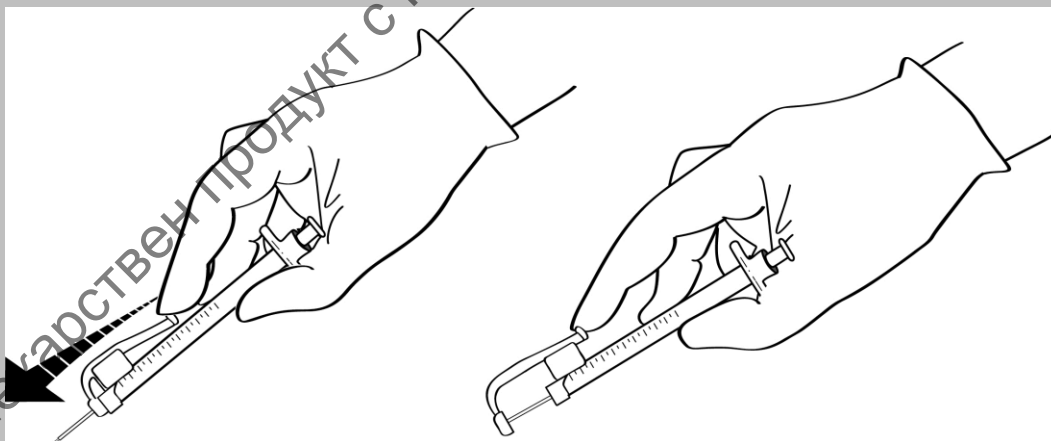
С едната ръка захванете кожна гънка. С другата ръка хванете спринцовката все едно е молив. С иглата пробийте захванатата кожна гънка под ъгъл между 45° и 90°. Чрез плавно натискане на буталото докрай инжектирайте разтвора (Фигура В).



Фигура В

Извадете рязко иглата от кожата. Ако е необходимо, притиснете за няколко секунди мястото на инжекцията с марля. Не масажирате мястото на инжекцията. Ако има кръвене, покрийте го с лепенка.

Флаконът и използваните за инжектирането еднократни консумативи трябва да се изхвърлят. Активирайте предпазния механизъм на спринцовката след като я отстраните от мястото на инжектиране като придвижите изцяло буталото на предпазителя напред, така че то да е напълно изтеглено, а върхът на иглата да е покрит (Фигура Г). Убедете се с очите си, че буталото е напълно изтеглено и върхът на иглата е покрит. Ако не можете да активирате механизма, изхвърлете незабавно спринцовката в контейнер за остри отпадъци. Изхвърлете спринцовката с прикрепената игла в затворен контейнер, така че да не представляват опасност. Ако използвате многодозов флакон, върнете го в хладилника.



Фигура Г

Упълномощен представител:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Белгия