

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IntronA 3 miliony IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 3 miliony IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 0,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B

Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly prokázány sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost DNA viru hepatitidy B (HBV-DNA) a antigenu hepatitidy B (HBeAg)), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C

Před zahájením léčby přípravkem IntronA je třeba věnovat pozornost výsledkům z klinických studií, které porovnávají přípravek IntronA s pegylovaným interferonem (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti

Přípravek IntronA je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na RNA viru hepatitidy C (HCV-RNA) (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku IntronA v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let a starší a dospívající

Přípravek IntronA je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.

Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Trichocelulární leukémie

Léčba pacientů s trichocelulární leukémií.

Chronická myeloidní leukémie

Monoterapie

Léčba dospělých pacientů s chromosomem Philadelphia nebo s chronickou myeloidní leukémií pozitivní na bcr/abl translokaci.

Z klinických zkušeností vyplývá, že u většiny léčených pacientů lze dosáhnout významné/mírné hematologické a cytogenetické odpovědi. Významná cytogenetická odpověď je definována jako $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukemických buněk v kostní dřeni, zatímco mírná odpověď jako $\geq 34 \%$, ale $< 90 \% \text{ Ph}^+$ buněk v kostní dřeni.

Kombinovaná terapie

Kombinace interferonu alfa-2b a cytarabinu (Ara-C) podávaná během prvních 12 měsíců léčby prokázala signifikantní zvýšení výskytu významné cytogenetické odpovědi a signifikantní prodloužení přežití 3 let ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b.

Mnohočetný myelom

Jako udržovací léčba u pacientů, u nichž bylo dosaženo objektivní remise (pokles myelomových proteinů o více než 50 %), a to následně po iniciační indukční chemoterapii. Z dosavadních klinických zkušeností vyplývá, že udržovací léčba interferonem alfa-2b prodlužuje fázi plateau; nicméně účinky na celkové přežívání definitivně prokázány nebyly.

Folikulární lymfom

Léčba folikulárního lymfomu s vysokým stupněm malignity jako adjuvans vhodné kombinované indukční chemoterapie, jako je schéma CHOP. Vysoký stupeň malignity je charakterizován výskytem minimálně jedné z následujících známek: velký rozměr tumoru ($> 7 \text{ cm}$), postižení tří nebo více mízních uzlin (každá $> 3 \text{ cm}$), systémové symptomy (úbytek hmotnosti $> 10 \%$, pyrexie $> 38^\circ\text{C}$ po dobu více než 8 dnů nebo noční pocení), splenomegalie přesahující pupek, obstrukce nebo kompresní syndrom postihující některý z hlavních orgánů, postižení orbitální nebo epidurální oblasti, serózní výpotky nebo leukémie.

Karcinoidní tumor

Léčba karcinoidních tumorů s postižením lymfatických uzlin nebo s jaterními metastázami a s „karcinoidním syndromem“.

Maligní melanom

Jako adjuvantní terapie u pacientů, u nichž byl melanom odstraněn chirurgicky, ale u nichž je vysoké riziko systémové recidivy, tedy např. u pacientů s primárním nebo recidivujícím (klinicky nebo patologicky potvrzeným) postižením lymfatických uzlin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Musí být vybrána vhodná léková forma a síla.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA v jakékoli indikaci vyskytnou nežádoucí příhody, je třeba buď upravit dávkování, nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí příhody nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku IntronA přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku IntronA přerušete.

Chronická hepatitis C

Dospělí

Přípravek IntronA je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a dospívající

Přípravek IntronA 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok).

Pacienti s relapsem (dospělí)

Přípravek IntronA se podává v kombinaci s ribavirinem. Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti (dospělí)

Účinnost přípravku IntronA se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Přípravek IntronA by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

- Přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici údaje po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

- Přípravek IntronA samostatně

Optimální trvání léčby samotným přípravkem IntronA není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem IntronA se doporučuje léčba po dobu nejméně 3 až 4 měsíců, poté je třeba stanovit stav HCV-RNA. Léčba může pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Dosud neléčení pacienti (děti a dospívající)

Účinnost a bezpečnost přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Trvání léčby u dětí a dospívajících

- **Genotyp 1:** Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Proto se doporučuje, aby u dětí

a dospívajících užívajících kombinaci IntronA/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.

- Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Trichocelulární leukémie

Doporučená dávka činí 2 miliony IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden), a to u pacientů se splenektomií i bez ní. U většiny pacientů s trichocelulární leukémií dochází k normalizaci jedné či více hematologických hodnot během jednoho až dvou měsíců léčby přípravkem IntronA. Ke zlepšení všech tří hematologických hodnot (počet granulocytů a trombocytů a koncentrace hemoglobinu) bývá nutná doba šesti nebo více měsíců. Pokud tedy onemocnění neprogreduje nebo se neprojeví závažná intolerance léčby, musí být dávkovací schéma po zmíněnou dobu dodrženo.

Chronická myeloidní leukémie

Doporučená dávka přípravku IntronA se pohybuje v rozmezí 4 – 5 milionů IU/m², podávaných subkutánně každý den. Někteří pacienti vykazují zlepšení po přípravku IntronA v dávce 5 milionů IU/m², podávané subkutánně denně v kombinaci s cytarabinem (Ara-C) v dávce 20 mg/m², podávané denně subkutánně po dobu 10 dní v měsíci (až do maximální denní dávky 40 mg). Po úpravě počtu leukocytů se k udržení hematologické remise podává maximální tolerovaná dávka přípravku IntronA (4 – 5 milionů IU/m² denně).

Podávání přípravku musí být přerušeno, pokud se ani po 8 – 12 týdnech léčby nedosáhne alespoň částečné hematologické remise nebo klinicky významné cytoredukce.

Mnohočetný myelom

Udržovací léčba

U pacientů ve fázi plateau (pokles myelomových proteinů o více než 50 %) po iniciační indukční chemoterapii lze podávat interferon alfa-2b jako monoterapii, a to subkutánně v dávce 3 miliony IU/m² třikrát týdně (obden).

Folikulární lymfom

Interferon alfa-2b může být podáván jako adjuvantní léčba k chemoterapii, a to subkutánně v dávce 5 milionů IU třikrát týdně (obden) po dobu 18 měsíců. Doporučuje se dávkovací schéma CHOP, nicméně klinické zkušenosti jsou pouze se schématem CHVP (kombinace cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid a prednisolon).

Karcinoidní tumor

Obvyklá dávka činí 5 milionů IU (3 – 9 milionů IU) podávaných subkutánně třikrát týdně (obden).

U pacientů s onemocněním v pokročilém stadiu může být nutná denní dávka až 5 milionů IU. Během chirurgického výkonu a po něm je třeba podávání léku dočasně přerušit. Terapie může pokračovat tak dlouho, jak dlouho na léčbu interferonem alfa-2b pacient reaguje.

Maligní melanom

Jako indukční terapie je interferon alfa-2b podáván intravenózně v dávce 20 milionů IU/m² denně, a to vždy pět dnů v týdnu po dobu čtyř týdnů; vypočtená dávka interferonu alfa-2b se přidá do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podává se intravenózně ve 20minutové infúzi (viz bod 6.6). Doporučená dávka pro udržovací léčbu činí 10 milionů IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 48 týdnů.

Pokud se v průběhu léčby interferonem alfa-2b vyskytnou závažné nežádoucí příhody, zejména dojde-li k poklesu počtu granulocytů na $< 500/\text{mm}^3$ nebo k vzestupu alaninaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) na > 5 násobek horní hranice normálu, přerušete přechodně léčbu až do doby, než nežádoucí příhody vymizí. Při opětovném zahájení léčby interferonem alfa-2b je nutno podávat dávku rovnající se 50 % dávky předchozí. Pokud přetrvává intolerance i po úpravě dávky nebo pokud dojde k poklesu granulocytů na $< 250/\text{mm}^3$ nebo ke vzestupu ALT/AST na > 10 násobek horní hranice normálu, je nutno podávání interferonu alfa-2b přerušit.

Ačkoli optimální (minimální) dávka k dosažení plného klinického přínosu není známa, je třeba podávat nemocným doporučenou dávku, s redukcí dávky vzhledem k toxicitě, jak bylo popsáno výše.

Přípravek IntronA se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou případů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantátů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.
- Kombinace přípravku IntronA s telbivudinem.

Děti a dospívající

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (CNS)

U některých pacientů byly během léčby přípravkem IntronA pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6měsíčního období sledování. U dětí a dospívajících léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné nebo vražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem IntronA přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U dětí a dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je používání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek:

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Populace dětí a dospívajících: Růst a vývoj (chronická hepatitis C)

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí (n=20), i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěným týkajícím se bezpečnosti u dětí a dospívajících, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresu nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobých účincích na pohlavní dospívání.

Hypersenzitivní reakce

Ojedinele byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku IntronA. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Nežádoucí účinky včetně prodloužení koagulačních parametrů a jaterních abnormalit

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem IntronA. Přípravek IntronA zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti.

Léčbu přípravkem IntronA přerušete u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA objeví abnormality jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

Hypotenze

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpůrnou léčbu.

Nutnost adekvátní hydratace

V průběhu léčby přípravkem IntronA je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých pacientů se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutná náhrada tekutin.

Pyrexie

Protože pyrexie může být spojena s chřipkovým (flu-like) syndromem, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistující pyrexie.

Oslabení pacientů

Přípravek IntronA je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných pacientů, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Postižení plic

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se však objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví pyrexie, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují důkazy o poruše funkce plic, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy byly při léčbě interferonem alfa hlášeny častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, byly však hlášeny také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích příhod.

Nežádoucí příhody postihující oko

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí příhody postihující oko (viz bod 4.8), včetně retinálního krvácení vatovitých ložisek, serózního odchlípení sítnice a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem IntronA jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžité komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem IntronA se doporučují zejména u pacientů s poruchami, které by mohly mít souvislost s retinopatií, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku IntronA u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

Otupělost, kóma a encefalopatie

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u několika pacientů trvala úprava až tři týdny. Velmi vzácně byly při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku IntronA objeveny záchvaty.

Pacienti s dříve existujícími abnormalitami srdce

Pokud je podávání přípravku IntronA nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami a/nebo s maligním nádorem v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku IntronA. Nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Hypertriglyceridemie

Byla pozorována hypertriglyceridemie a zhoršení hypertriglyceridemie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Pacienti s psoriázou a sarkoidózou

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku IntronA u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Odmítnutí ledvinného a jaterního štěpu

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinného štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

Autoprotilátky a autoimunitní onemocnění

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotiátok a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko může být u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšni pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Doprovodná chemoterapie

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s jinými chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést ke vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání), což může být život ohrožující nebo fatální, jako výsledek současně podaného léčiva. Nejčastěji hlášené potenciálně život ohrožující nebo fatální nežádoucí účinky zahrnovaly mukozitidu, průjem, neutropenii, poruchy ledvin a poruchy elektrolytů. Riziko vzrůstu toxicity vyžaduje opatrné úpravy dávek pro přípravek IntronA a pro souběžně podávaná chemoterapeutika (viz bod 4.5). Jestliže je přípravek IntronA používán s hydroxykarbamidem (hydroxyureou), může se zvýšit frekvence a závažnost kožní vaskulitidy.

Chronická hepatitis C

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni pacienti ve studiích léčby s chronickou hepatitidou C podstoupili před zařazením do studie biopsii jater, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie

Ojedinele se u dospělých pacientů léčených přípravkem IntronA pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku IntronA se abnormality štítné žlázy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Tyto abnormality bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek IntronA ovlivňuje stav štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem IntronA je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Podávání přípravku IntronA lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V případě dysfunkce štítné žlázy lze v podávání přípravku pokračovat, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Samotné přerušování léčby přípravkem IntronA k obnovení funkce štítné žlázy nevedlo (viz také Doplňkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající).

Doplňkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající

Přibližně u 12 % dětí léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a ribavirinem došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem IntronA musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem IntronA může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a dospívající pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

HCV/HIV koinfekce

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnost je třeba v případě přidání přípravku IntronA a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie. U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivace onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivace se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontu

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky.

U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření

Před zahájením systémové léčby přípravkem IntronA a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku IntronA zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno ve dvoutýdenních intervalech provádět následující jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin. U pacientů léčených pro maligní melanom je třeba v průběhu indukční fáze léčby jedenkrát týdně a v průběhu udržovací léčby jednou měsíčně monitorovat jaterní funkce a celkový i diferenciální bílý krevní obraz (WBC).

Účinky na fertilitu

Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Důležitá informace o některých složkách přípravku IntronA

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem IntronA.

Interakce přípravku IntronA s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku IntronA současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je přípravek IntronA podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy byly hlášeny častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) může vést k vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání) (viz bod 4.4).

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, produdujte si také SPC ribavirinu.

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferony při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Přípravek IntronA musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří používají přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek IntronA by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda se složky přípravku vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem IntronA se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům pyrexie, únava, bolesti hlavy a myalgie. Pyrexie a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

Dospělí

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 miliony IU přípravku IntronA třikrát týdně. V **tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné: Není známo:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Bakteriální infekce Pneumonie [§] , sepse Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácné: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácné:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitovanost, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Vražedné myšlenky, změna mentálního stavu [§] , mánie, bipolární poruchy
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Méně časté: Velmi vzácné: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Periferní neuropatie Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácné: Není známo:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§] Serózní odchlípení sítnice

Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácně:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Perikarditida Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek, arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácné	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§] Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, průjem Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha, pigmentace jazyka [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácné:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácné:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, třesavka, pyrexie [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje

Vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
----------------------------------	--------------------------

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku IntronA samotném

§ Viz bod 4.4

#Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže plicní arteriální hypertenze.

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem IntronA samotným.

Nežádoucí účinky pozorované u hepatitidy C reprezentují ty, které jsou hlášeny, když je přípravek IntronA podáván v jiných indikacích, s očekávaným vzrůstem incidence v závislosti na dávce. Například ve studii adjuvantní léčby s vysokými dávkami přípravku IntronA u pacientů s melanomem byly incidence únavy, pyrexie, myalgie, neutropenie/anémie, anorexie, nevolnosti a zvracení, průjmu, třesavky, chřipkových (flu-like) příznaků, deprese, alopecie, změny chuti a závratě větší než ve studiích léčby hepatitidy C. Závažnost se také zvýšila při léčbě vysokými dávkami (WHO stupeň 3 a 4, u 66 % resp. 14 % pacientů), ve srovnání s mírnou až střední závažností obvykle spojenou s nízkými dávkami. Nežádoucí účinky bylo obvykle možné zvládnout úpravou dávky.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U pacientů bez předchozího důkazu srdečního onemocnění byla vzácně hlášena kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Byla hlášena středně závažná a obvykle reverzibilní pancytopenie. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů bez hepatitidy a rovněž u pacientů s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Populace dětí a dospívajících

Chronická hepatitis C - Kombinovaná léčba s ribavirinem

V klinických studiích provedených u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí reakce. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů).

V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod mediánem normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby přípravkem IntronA a ribavirinem trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového

percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. Deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitovanost, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání

Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, průjem, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, třesavka, pyrexie [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Přípravek IntronA je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. Coli, do něhož je

zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku IntronA se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů s malou molekulou, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 až 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických a biologických induktorů. Byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a mohou zahrnout několik různých molekulárních typů interferonu. Bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek IntronA byl klasifikován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Makak rhesus (*Macaca mulatta*), se ukázaly k farmakodynamické stimulaci po expozici lidským interferonem typu I jako vnímavé.

Z výsledků několika studií vyplývá, že po vazbě na membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce určitých enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Na terapeutických účincích interferonu se může podílet část nebo celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b také inhibuje replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tímto způsobem inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA bylo pozorováno významné snížení morbidit a mortality.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m^2 třikrát týdně po 6 měsíců) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C u dospělých pacientů

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Přípravek IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Přípravek IntronA byl podáván v dávce 3 miliony IU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Podáváním přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku IntronA nejméně dvojnásobně. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku IntronA + ribavirin ve srovnání s přípravkem IntronA samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem IntronA + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**tabulka 3**).

Četnost odpovědi v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem IntronA + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miliony IU třikrát týdně)

I/R IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná,

multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

A: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

B: p hodnota podle chí kvadrát testu.

C: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

D: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 – 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem

Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku IntronA zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku IntronA používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie k vyhodnocení neměnnosti setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posuzení dopadu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let

dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá clearance viru, čímž se upraví jaterní infekce a dojde ke klinickému „zaléčení“ chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Chronická hepatitis C u populace dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících byly provedeny tři klinické studie; dvě se standardním interferonem a ribavirinem a jedna s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin měli nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b a ribavirin.

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali přípravek IntronA 3 miliony IU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Zařazená zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalé virologické odpovědi v těchto dvou multicentrických studiích byla u dětí a dospívajících podobná jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí onemocnění v těchto dvou multicentrických studiích a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Tabulka 5 Trvalá virologická odpověď: děti a dospívající bez předchozí léčby IntronA 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den	
Celková odpověď ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a. Definována jako HCV RNA pod hranici detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě standardním interferonem v multicentrických studiích. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem této studie bylo každoročně vyhodnotit neměnnost setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posoudit dopad pokračující virologické negativity na klinické parametry pacientů, u kterých po 48týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem byla setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očistění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „zalečení“ chronické virové hepatitidy C. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Výsledky klinického hodnocení provedeného s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem

V multicentrické studii užívali děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA peginterferon alfa-2b 60 µg/m² jednou za týden plus ribavirin 15 mg/kg/den po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba u této skupiny pacientů pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace peginterferonu alfa-2b s ribavirinem (viz SPC peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bod 4.4). Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 6**.

Tabulka 6 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku IntronA byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infuze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózním podání se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infuze, poté klesaly poněkud rychleji než po subkutánním nebo intramuskulárním podání léčivého přípravku a pod hranici detekce poklesly za čtyři hodiny po infuzi. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali přípravek IntronA v monitorovaných klinických studiích Schering-Plough. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakoukoli jinou autoimunitní

reakcí. U pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k žádnému poklesu terapeutické odpovědi.

Populace dětí a dospívajících

Farmakokinetické vlastnosti přípravku IntronA a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **tabulce 7**. Farmakokinetika přípravku IntronA a ribavirinu (s normalizací dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 7 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro přípravek IntronA a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo dospívajícím s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	IntronA 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro přípravek IntronA

Přestup do semenné tekutiny

Byl hodnocen přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky léčeného muže byla odhadnuta a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou hladinou ribavirinu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se obecně považují za druhově specifické, byly provedeny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily výraznou toxicitu. Toxicita u opic byla prokázána po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo prokázáno, že interferon alfa-2b v dávkách 90krát a 180krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90krát a 180krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěny.

Přípravek IntronA s ribavirinem

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování. Předklinické výsledky juvenilní toxicity prokázaly méně významné, s dávkou související snížení celkového růstu u novorozeneckých potkanů, kterým byl podáván ribavirin (viz bod 5.3 SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek IntronA podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Během své doby použitelnosti může být roztok před použitím za účelem transportu uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 7 dnů. V průběhu tohoto období může být přípravek IntronA kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Podmínky uchovávání léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml roztoku (odpovídá 3 milionů IU) je obsaženo v jednodávkové injekční lahvičce (sklo typ I) se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Přípravek IntronA je dodáván jako:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 1 injekční stříkačku o objemu 1 ml, 1 injekční jehlu a 1 čistící tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční nebo infuzní roztok přípravku IntronA musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku IntronA“).

Příprava přípravku IntronA pro intravenózní infúzi: Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v normálním fyziologickém roztoku nesmí být nižší než 0,3 milionů IU/ml. Příslušná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční(ch) lahvičky (lahviček) a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek IntronA, injekční nebo infuzní roztok, před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 9. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IntronA 5 milionů IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 5 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 0,5 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.
Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B

Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly prokázány sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost DNA viru hepatitidy B (HBV-DNA) a antigenu hepatitidy B (HBeAg)), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C

Před zahájením léčby přípravkem IntronA je třeba věnovat pozornost výsledkům z klinických studií, které porovnávají přípravek IntronA s pegylovaným interferonem (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti

Přípravek IntronA je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na RNA viru hepatitidy C (HCV-RNA) (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku IntronA v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let a starší a dospívající

Přípravek IntronA je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.

Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Trichocelulární leukémie

Léčba pacientů s trichocelulární leukémií.

Chronická myeloidní leukémie

Monoterapie

Léčba dospělých pacientů s chromosomem Philadelphia nebo s chronickou myeloidní leukémií pozitivní na bcr/abl translokaci.

Z klinických zkušeností vyplývá, že u většiny léčených pacientů lze dosáhnout významné/mírné hematologické a cytogenetické odpovědi. Významná cytogenetická odpověď je definována jako $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukemických buněk v kostní dřeni, zatímco mírná odpověď jako $\geq 34 \%$, ale $< 90 \% \text{ Ph}^+$ buněk v kostní dřeni.

Kombinovaná terapie

Kombinace interferonu alfa-2b a cytarabinu (Ara-C) podávaná během prvních 12 měsíců léčby prokázala signifikantní zvýšení výskytu významné cytogenetické odpovědi a signifikantní prodloužení přežití 3 let ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b.

Mnohočetný myelom

Jako udržovací léčba u pacientů, u nichž bylo dosaženo objektivní remise (pokles myelomových proteinů o více než 50 %), a to následně po iniciační indukční chemoterapii. Z dosavadních klinických zkušeností vyplývá, že udržovací léčba interferonem alfa-2b prodlužuje fázi plateau; nicméně účinky na celkové přežívání definitivně prokázány nebyly.

Folikulární lymfom

Léčba folikulárního lymfomu s vysokým stupněm malignity jako adjuvans vhodné kombinované indukční chemoterapie, jako je schéma CHOP. Vysoký stupeň malignity je charakterizován výskytem minimálně jedné z následujících známek: velký rozměr tumoru ($> 7 \text{ cm}$), postižení tří nebo více mízních uzlin (každá $> 3 \text{ cm}$), systémové symptomy (úbytek hmotnosti $> 10 \%$, pyrexie $> 38^\circ\text{C}$ po dobu více než 8 dnů nebo noční pocení), splenomegalie přesahující pupek, obstrukce nebo kompresní syndrom postihující některý z hlavních orgánů, postižení orbitální nebo epidurální oblasti, serózní výpotky nebo leukémie.

Karcinoidní tumor

Léčba karcinoidních tumorů s postižením lymfatických uzlin nebo s jaterními metastázami a s „karcinoidním syndromem“.

Maligní melanom

Jako adjuvantní terapie u pacientů, u nichž byl melanom odstraněn chirurgicky, ale u nichž je vysoké riziko systémové recidivy, tedy např. u pacientů s primárním nebo recidivujícím (klinicky nebo patologicky potvrzeným) postižením lymfatických uzlin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Musí být vybrána vhodná léková forma a síla.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA v jakékoli indikaci vyskytnou nežádoucí příhody, je třeba buď upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí příhody nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku IntronA přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku IntronA přerušete.

Chronická hepatitis C

Dospělí

Přípravek IntronA je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a dospívající

Přípravek IntronA 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok).

Pacienti s relapsem (dospělí)

Přípravek IntronA se podává v kombinaci s ribavirinem. Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti (dospělí)

Účinnost přípravku IntronA se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Přípravek IntronA by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

- Přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici údaje po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

- Přípravek IntronA samostatně

Optimální trvání léčby samotným přípravkem IntronA není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem IntronA se doporučuje léčba po dobu nejméně 3 až 4 měsíců, poté je třeba stanovit stav HCV-RNA. Léčba může pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Dosud neléčení pacienti (děti a dospívající)

Účinnost a bezpečnost přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Trvání léčby u dětí a dospívajících

- **Genotyp 1:** Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Proto se doporučuje, aby u dětí

a dospívajících užívajících kombinaci IntronA/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.

- Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Trichocelulární leukémie

Doporučená dávka činí 2 miliony IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden), a to u pacientů se splenektomií i bez ní. U většiny pacientů s trichocelulární leukémií dochází k normalizaci jedné či více hematologických hodnot během jednoho až dvou měsíců léčby přípravkem IntronA. Ke zlepšení všech tří hematologických hodnot (počet granulocytů a trombocytů a koncentrace hemoglobinu) bývá nutná doba šesti nebo více měsíců. Pokud tedy onemocnění neprogreduje nebo se neprojeví závažná intolerance léčby, musí být dávkovací schéma po zmíněnou dobu dodrženo.

Chronická myeloidní leukémie

Doporučená dávka přípravku IntronA se pohybuje v rozmezí 4 – 5 milionů IU/m², podávaných subkutánně každý den. Někteří pacienti vykazují zlepšení po přípravku IntronA v dávce 5 milionů IU/m², podávané subkutánně denně v kombinaci s cytarabinem (Ara-C) v dávce 20 mg/m², podávané denně subkutánně po dobu 10 dní v měsíci (až do maximální denní dávky 40 mg). Po úpravě počtu leukocytů se k udržení hematologické remise podává maximální tolerovaná dávka přípravku IntronA (4 – 5 milionů IU/m² denně).

Podávání přípravku musí být přerušeno, pokud se ani po 8 – 12 týdnech léčby nedosáhne alespoň částečné hematologické remise nebo klinicky významné cytoredukce.

Mnohočetný myelom

Udržovací léčba

U pacientů ve fázi plateau (pokles myelomových proteinů o více než 50 %) po iniciační indukční chemoterapii lze podávat interferon alfa-2b jako monoterapii, a to subkutánně v dávce 3 miliony IU/m² třikrát týdně (obden).

Folikulární lymfom

Interferon alfa-2b může být podáván jako adjuvantní léčba k chemoterapii, a to subkutánně v dávce 5 milionů IU třikrát týdně (obden) po dobu 18 měsíců. Doporučuje se dávkovací schéma CHOP, nicméně klinické zkušenosti jsou pouze se schématem CHVP (kombinace cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid a prednisolon).

Karcinoidní tumor

Obvyklá dávka činí 5 milionů IU (3 – 9 milionů IU) podávaných subkutánně třikrát týdně (obden). U pacientů s onemocněním v pokročilém stadiu může být nutná denní dávka až 5 milionů IU. Během chirurgického výkonu a po něm je třeba podávání léku dočasně přerušit. Terapie může pokračovat tak dlouho, jak dlouho na léčbu interferonem alfa-2b pacient reaguje.

Maligní melanom

Jako indukční terapie je interferon alfa-2b podáván intravenózně v dávce 20 milionů IU/m² denně, a to vždy pět dnů v týdnu po dobu čtyř týdnů; vypočtená dávka interferonu alfa-2b se přidá do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podává se intravenózně ve 20-ti minutové infúzi (viz bod 6.6). Doporučená dávka pro udržovací léčbu činí 10 milionů IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 48 týdnů.

Pokud se v průběhu léčby interferonem alfa-2b vyskytnou závažné nežádoucí příhody, zejména dojde-li k poklesu počtu granulocytů na $< 500/\text{mm}^3$ nebo k vzestupu alaninaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) na > 5 násobek horní hranice normálu, přerušete přechodně léčbu až do doby, než nežádoucí příhody vymizí. Při opětovném zahájení léčby interferonem alfa-2b je nutno podávat dávku rovnající se 50 % dávky předchozí. Pokud přetrvává intolerance i po úpravě dávky nebo pokud dojde k poklesu granulocytů na $< 250/\text{mm}^3$ nebo ke

vzestupu ALT/AST na > 10násobek horní hranice normálu, je nutno podávání interferonu alfa-2b přerušit.

Ačkoli optimální (minimální) dávka k dosažení plného klinického přínosu není známa, je třeba podávat nemocným doporučenou dávku, s redukcí dávky vzhledem k toxicitě, jak bylo popsáno výše.

Přípravek IntronA se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivou, s výjimkou případů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantátů léčení imunosupresivou.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.
- Kombinace přípravku IntronA s telbivudinem.

Děti a dospívající

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (CNS)

U některých pacientů byly během léčby přípravkem IntronA pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a dospívajících léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné nebo vražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem IntronA přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U dětí a dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je používání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek:

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Populace dětí a dospívajících: Růst a vývoj (chronická hepatitis C)

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí (n=20), i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěním týkajícím se bezpečnosti u dětí a dospívajících, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresu nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobých účincích na pohlavní dospívání.

Hypersenzitivní reakce

Ojedinele byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. Urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku IntronA. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Nežádoucí účinky včetně prodloužení koagulačních parametrů a jaterních abnormalit

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem IntronA. Přípravek IntronA zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti.

Léčbu přípravkem IntronA přerušete u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA objeví abnormality jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

Hypotenze

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpurnou léčbu.

Nutnost adekvátní hydratace

V průběhu léčby přípravkem IntronA je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých pacientů se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutná náhrada tekutin.

Pyrexie

Protože pyrexie může být spojena s chřipkovým (flu-like) syndromem, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistující pyrexie.

Oslabení pacientů

Přípravek IntronA je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných pacientů, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonek ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Postižení plic

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se však objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví pyrexie, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují důkazy o poruše funkce plic, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy byly při léčbě interferonem alfa hlášeny častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, byly však hlášeny také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích příhod.

Nežádoucí příhody postihující oko

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí příhody postihující oko (viz bod 4.8), včetně retinálního krvácení vatovitých ložisek, serózního odchlípení sítnice a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem IntronA jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžité komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem IntronA se doporučují zejména u pacientů s poruchami, které by mohly mít souvislost s retinopatií, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku IntronA u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

Otupělost, kóma a encefalopatie

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u několika pacientů trvala úprava až tři týdny. Velmi vzácně byly při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku IntronA objeveny záchvaty.

Pacienti s dříve existujícími abnormalitami srdce

Pokud je podávání přípravku IntronA nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami a/nebo s maligním nádorem v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku IntronA. Nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Hypertriglyceridémie

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Pacienti s psoriázou a sarkoidózou

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku IntronA u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Odmítnutí ledvinného a jaterního štěpu

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinného štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

Autoprotilátky a autoimunitní onemocnění

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotilátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko může být u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšni pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Doprovodná chemoterapie

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s jinými chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést ke vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání), což může být život ohrožující nebo fatální, jako výsledek současně podaného léčiva. Nejčastěji hlášené potenciálně život ohrožující nebo fatální nežádoucí účinky zahrnovaly mukozitidu, průjem, neutropenii, poruchy ledvin a poruchy elektrolytů. Riziko vzrůstu toxicity vyžaduje opatrné úpravy dávek pro přípravek IntronA a pro souběžně podávaná chemoterapeutika (viz bod 4.5). Jestliže je přípravek IntronA používán s hydroxykarbamidem (hydroxyureou), může se zvýšit frekvence a závažnost kožní vaskulitidy.

Chronická hepatitis C

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni pacienti ve studiích léčby s chronickou hepatitidou C podstoupili před zařazením do studie biopsii jater, ale v některých případech (tj. Pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie

Ojedinele se u dospělých pacientů léčených přípravkem IntronA pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku IntronA se abnormality štítné žlázy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Tyto abnormality bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek IntronA ovlivňuje stav štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem IntronA je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Podávání přípravku IntronA lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V případě dysfunkce štítné žlázy lze v podávání přípravku pokračovat, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat

v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem IntronA k obnovení funkce štítné žlázy nevedlo (viz také Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající).

Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající

Přibližně u 12 % dětí léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a ribavirinem došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem IntronA musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem IntronA může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a dospívající pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

HCV/HIV koinfekce

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku IntronA a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie. U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivace onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivace se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontu

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření

Před zahájením systémové léčby přípravkem IntronA a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku IntronA zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno ve dvoutýdenních intervalech provádět následující jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin. U pacientů léčených pro maligní melanom je třeba v průběhu indukční fáze léčby jedenkrát týdně a v průběhu udržovací léčby jednou měsíčně monitorovat jaterní funkce a celkový i diferenciální bílý krevní obraz (WBC).

Účinky na fertilitu

Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Důležitá informace o některých složkách přípravku IntronA

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem IntronA.

Interakce přípravku IntronA s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku IntronA současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je přípravek IntronA podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy byly hlášeny častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést k vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání) (viz bod 4.4).

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferony při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Přípravek IntronA musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek IntronA by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda se složky přípravku vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem IntronA se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům pyrexie, únava, bolesti hlavy a myalgie. Pyrexie a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

Dospělí

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 miliony IU přípravku IntronA třikrát týdně. V **tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné: Není známo:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Bakteriální infekce Pneumonie [§] , sepse Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácné: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácné:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitovanost, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Vražedné myšlenky, změna mentálního stavu [§] , mánie, bipolární poruchy
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Méně časté: Velmi vzácné: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Periferní neuropatie Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácné: Není známo:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§] Serózní odchlípení sítnice

Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácné:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Perikarditida Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek, arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácné	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§] Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, průjem Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha, pigmentace jazyka [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácné:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácné:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, třesavka, pyrexie [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje

Vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
----------------------------------	--------------------------

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku IntronA samotném

§ Viz bod 4.4

Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže plicní arteriální hypertenze.

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem IntronA samotným.

Nežádoucí účinky pozorované u hepatitidy C reprezentují ty, které jsou hlášeny, když je přípravek IntronA podáván v jiných indikacích, s očekávaným vzrůstem incidence v závislosti na dávce. Například ve studii adjuvantní léčby s vysokými dávkami přípravku IntronA u pacientů s melanomem byly incidence únavy, pyrexie, myalgie, neutropenie/anémie, anorexie, nevolnosti a zvracení, průjmu, třesavky, chřipkových (flu-like) příznaků, deprese, alopecie, změny chuti a závratě větší než ve studiích léčby hepatitidy C. Závažnost se také zvýšila při léčbě vysokými dávkami (WHO stupeň 3 a 4, u 66 % resp. 14 % pacientů), ve srovnání s mírnou až střední závažností obvykle spojenou s nízkými dávkami. Nežádoucí účinky bylo obvykle možné zvládnout úpravou dávky.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U pacientů bez předchozího důkazu srdečního onemocnění byla vzácně hlášena kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Byla hlášena středně závažná a obvykle reverzibilní pancytopenie. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů bez hepatitidy a rovněž u pacientů s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Populace dětí a dospívajících

Chronická hepatitis C - Kombinovaná léčba s ribavirinem

V klinických studiích provedených u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí reakce. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod mediánem normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby přípravkem IntronA a ribavirinem trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového

percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitovanost, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání

Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, průjem, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, třesavka, pyrexie [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Přípravek IntronA je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je

zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku IntronA se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů s malou molekulou, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 až 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických a biologických induktorů. Byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a mohou zahrnout několik různých molekulárních typů interferonu. Bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek IntronA byl klasifikován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Makak rhesus (*Macaca mulatta*), se ukázaly k farmakodynamické stimulaci po expozici lidským interferonem typu I jako vnímavé.

Z výsledků několika studií vyplývá, že po vazbě na membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce určitých enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Na terapeutických účincích interferonu se může podílet část nebo celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b také inhibuje replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tímto způsobem inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA bylo pozorováno významné snížení morbidit a mortality.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m^2 třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C u dospělých pacientů

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Přípravek IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Přípravek IntronA byl podáván v dávce 3 miliony IU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Podáváním přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku IntronA nejméně dvojnásobně. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku IntronA + ribavirin ve srovnání s přípravkem IntronA samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem IntronA + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**tabulka 3**).

Četnost odpovědi v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem IntronA + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miliony IU třikrát týdně)

I/R IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná,

multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem

Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku IntronA zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku IntronA používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie k vyhodnocení neměnnosti setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posuzení dopadu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let

dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá clearance viru, čímž se upraví jaterní infekce a dojde ke klinickému 'zaléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Chronická hepatitis C u populace dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících byly provedeny tři klinické studie; dvě se standardním interferonem a ribavirinem a jedna s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin měli nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b a ribavirin.

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali přípravek IntronA 3 miliony IU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Zařazená zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalé virologické odpovědi v těchto dvou multicentrických studiích byla u dětí a dospívajících podobná jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí onemocnění v těchto dvou multicentrických studiích a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Tabulka 5 Trvalá virologická odpověď: děti a dospívající bez předchozí léčby	
	IntronA 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a. Definována jako HCV -RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě standardním interferonem v multicentrických studiích. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem této studie bylo každoročně vyhodnotit neměnnost setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posoudit dopad pokračující virologické negativity na klinické parametry pacientů, u kterých po 48týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem byla setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očistění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „zalečení“ chronické virové hepatitidy C. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Výsledky klinického hodnocení provedeného s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem

V multicentrické studii užívali děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA peginterferon alfa-2b 60 µg/m² jednou za týden plus ribavirin 15 mg/kg/den po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba u této skupiny pacientů pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace peginterferonu alfa-2b s ribavirinem (viz SPC peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bod 4.4). Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 6**.

Tabulka 6 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku IntronA byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infuze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózním podání se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infuze, poté klesaly poněkud rychleji než po subkutánním nebo intramuskulárním podání léčivého přípravku a pod hranici detekce poklesly za čtyři hodiny po infuzi. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali přípravek IntronA v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly

zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakoukoli jinou autoimunitní reakcí. U pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k žádnému poklesu terapeutické odpovědi.

Populace dětí a dospívajících

Farmakokinetické vlastnosti přípravku IntronA a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **tabulce 7**. Farmakokinetika přípravku IntronA a ribavirinu (s normalizací dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 7 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro přípravek IntronA a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo dospívajícím s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	IntronA 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro přípravek IntronA

Přestup do semenné tekutiny

Byl hodnocen přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky léčeného muže byla odhadnuta a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou hladinou ribavirinu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se obecně považují za druhově specifické, byly provedeny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily výraznou toxicitu. Toxicita u opic byla prokázána po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo prokázáno, že interferon alfa-2b v dávkách 90krát a 180krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90krát a 180krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěny.

Přípravek IntronA s ribavirinem

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování. Předklinické výsledky juvenilní toxicity prokázaly méně významné, s dávkou související snížení celkového růstu u novorozeneckých potkanů, kterým byl podáván ribavirin (viz bod 5.3 SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek IntronA podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Během své doby použitelnosti může být roztok před použitím za účelem transportu uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 7 dnů. V průběhu tohoto období může být přípravek IntronA kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Chraňte před mrazem.
Podmínky uchovávání léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,5 ml roztoku (odpovídá 5 MIU) je obsaženo v jednodávkové injekční lahvičce (sklo typ I) se zátkou (halobutyllová pryž) v zaklapávací perli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Přípravek IntronA je dodáván jako:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 1 injekční stříkačku o objemu 1 ml, 1 injekční jehlu a 1 čisticí tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 6 čisticích tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční nebo infuzní roztok přípravku IntronA musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku IntronA“).

Příprava přípravku IntronA pro intravenózní infúzi: Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v normálním fyziologickém roztoku nesmí být nižší než 0,3 milionů IU/ml. Příslušná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční(ch) lahvičky (lahviček) a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek IntronA, injekční nebo infuzní roztok, před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 9. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IntronA 10 milionů IU/ml injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 10 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 1 ml roztoku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B

Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly prokázány sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost DNA viru hepatitidy B (HBV-DNA) a antigenu hepatitidy B (HBeAg)), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C

Před zahájením léčby přípravkem IntronA je třeba věnovat pozornost výsledkům z klinických studií, které porovnávají přípravek IntronA s pegylovaným interferonem (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti

Přípravek IntronA je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na RNA viru hepatitidy C (HCV-RNA) (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku IntronA v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let a starší a dospívající

Přípravek IntronA je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Trichocelulární leukémie

Léčba pacientů s trichocelulární leukémií.

Chronická myeloidní leukémie

Monoterapie

Léčba dospělých pacientů s chromosomem Philadelphia nebo s chronickou myeloidní leukémií pozitivní na bcr/abl translokaci.

Z klinických zkušeností vyplývá, že u většiny léčených pacientů lze dosáhnout významné/mírné hematologické a cytogenetické odpovědi. Významná cytogenetická odpověď je definována jako < 34 % Ph⁺ leukemických buněk v kostní dřeni, zatímco mírná odpověď jako ≥ 34 %, ale < 90 % Ph⁺ buněk v kostní dřeni.

Kombinovaná terapie

Kombinace interferonu alfa-2b a cytarabinu (Ara-C) podávaná během prvních 12 měsíců léčby prokázala signifikantní zvýšení výskytu významné cytogenetické odpovědi a signifikantní prodloužení přežití 3 let ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b.

Mnohočetný myelom

Jako udržovací léčba u pacientů, u nichž bylo dosaženo objektivní remise (pokles myelomových proteinů o více než 50 %), a to následně po iniciační indukční chemoterapii. Z dosavadních klinických zkušeností vyplývá, že udržovací léčba interferonem alfa-2b prodlužuje fázi plateau; nicméně účinky na celkové přežívání definitivně prokázány nebyly.

Folikulární lymfom

Léčba folikulárního lymfomu s vysokým stupněm malignity jako adjuvans vhodné kombinované indukční chemoterapie, jako je schéma CHOP. Vysoký stupeň malignity je charakterizován výskytem minimálně jedné z následujících známek: velký rozměr tumoru (> 7 cm), postižení tří nebo více mízních uzlin (každá > 3 cm), systémové symptomy (úbytek hmotnosti > 10 %, pyrexie > 38°C po dobu více než 8 dnů nebo noční pocení), splenomegalie přesahující pupek, obstrukce nebo kompresní syndrom postihující některý z hlavních orgánů, postižení orbitální nebo epidurální oblasti, serózní výpotky nebo leukémie.

Karcinoidní tumor

Léčba karcinoidních tumorů s postižením lymfatických uzlin nebo s jaterními metastázami a s „karcinoidním syndromem”.

Maligní melanom

Jako adjuvantní terapie u pacientů, u nichž byl melanom odstraněn chirurgicky, ale u nichž je vysoké riziko systémové recidivy, tedy např. u pacientů s primárním nebo recidivujícím (klinicky nebo patologicky potvrzeným) postižením lymfatických uzlin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Musí být vybrána vhodná léková forma a síla.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA v jakékoli indikaci vyskytnou nežádoucí příhody, je třeba buď upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí příhody nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku IntronA přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty < 1 500/mm³, granulocyty < 1 000/mm³, trombocyty < 100 000 /mm³) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie (< 1 200 /mm³), vážné neutropenie (< 750 /mm³) nebo vážné trombocytopenie (< 70 000 /mm³).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku IntronA přerušete.

Chronická hepatitis C

Dospělí

Přípravek IntronA je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a dospívající

Přípravek IntronA 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatrickí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok).

Pacienti s relapsem (dospělí)

Přípravek IntronA se podává v kombinaci s ribavirinem. Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti (dospělí)

Účinnost přípravku IntronA se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Přípravek IntronA by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

- Přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici údaje po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

- Přípravek IntronA samostatně

Optimální trvání léčby samotným přípravkem IntronA není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem IntronA se doporučuje léčba po dobu nejméně 3 až 4 měsíců, poté je třeba stanovit stav HCV-RNA. Léčba může pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Dosud neléčení pacienti (děti a dospívající)

Účinnost a bezpečnost přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Trvání léčby u dětí a dospívajících

- **Genotyp 1:** Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Proto se doporučuje, aby u dětí

a dospívajících užívajících kombinaci IntronA/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.

- Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Trichocelulární leukémie

Doporučená dávka činí 2 miliony IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden), a to u pacientů se splenektomií i bez ní. U většiny pacientů s trichocelulární leukémií dochází k normalizaci jedné či více hematologických hodnot během jednoho až dvou měsíců léčby přípravkem IntronA. Ke zlepšení všech tří hematologických hodnot (počet granulocytů a trombocytů a koncentrace hemoglobinu) bývá nutná doba šesti nebo více měsíců. Pokud tedy onemocnění neprogreduje nebo se neprojevívá závažná intolerance léčby, musí být dávkovací schéma po zmíněnou dobu dodrženo.

Chronická myeloidní leukémie

Doporučená dávka přípravku IntronA se pohybuje v rozmezí 4 – 5 milionů IU/m², podávaných subkutánně každý den. Někteří pacienti vykazují zlepšení po přípravku IntronA v dávce 5 milionů IU/m², podávané subkutánně denně v kombinaci s cytarabinem (Ara-C) v dávce 20 mg/m², podávané denně subkutánně po dobu 10 dní v měsíci (až do maximální denní dávky 40 mg). Po úpravě počtu leukocytů se k udržení hematologické remise podává maximální tolerovaná dávka přípravku IntronA (4 – 5 milionů IU/m² denně).

Podávání přípravku musí být přerušeno, pokud se ani po 8 – 12 týdnech léčby nedosáhne alespoň částečné hematologické remise nebo klinicky významné cytoredukce.

Mnohočetný myelom

Udržovací léčba

U pacientů ve fázi plateau (pokles myelomových proteinů o více než 50 %) po iniciační indukční chemoterapii lze podávat interferon alfa-2b jako monoterapii, a to subkutánně v dávce 3 miliony IU/m² třikrát týdně (obden).

Folikulární lymfom

Interferon alfa-2b může být podáván jako adjuvantní léčba k chemoterapii, a to subkutánně v dávce 5 milionů IU třikrát týdně (obden) po dobu 18 měsíců. Doporučuje se dávkovací schéma CHOP, nicméně klinické zkušenosti jsou pouze se schématem CHVP (kombinace cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid a prednisolon).

Karcinoidní tumor

Obvyklá dávka činí 5 milionů IU (3 – 9 milionů IU) podávaných subkutánně třikrát týdně (obden).

U pacientů s onemocněním v pokročilém stadiu může být nutná denní dávka až 5 milionů IU. Během chirurgického výkonu a po něm je třeba podávání léku dočasně přerušit. Terapie může pokračovat tak dlouho, jak dlouho na léčbu interferonem alfa-2b pacient reaguje.

Maligní melanom

Jako indukční terapie je interferon alfa-2b podáván intravenózně v dávce 20 milionů IU/m² denně, a to vždy pět dnů v týdnu po dobu čtyř týdnů; vypočtená dávka interferonu alfa-2b se přidá do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podává se intravenózně ve 20-ti minutové infúzi (viz bod 6.6). Doporučená dávka pro udržovací léčbu činí 10 milionů IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 48 týdnů.

Pokud se v průběhu léčby interferonem alfa-2b vyskytnou závažné nežádoucí příhody, zejména dojde-li k poklesu počtu granulocytů na $< 500/\text{mm}^3$ nebo k vzestupu alaninaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) na > 5 násobek horní hranice normálu, přerušete přechodně léčbu až do doby, než nežádoucí příhody vymizí. Při opětovném zahájení léčby interferonem alfa-2b je nutno podávat dávku rovnající se 50 % dávky předchozí. Pokud přetrvává intolerance i po úpravě dávky nebo pokud dojde k poklesu granulocytů na $< 250/\text{mm}^3$ nebo ke vzestupu ALT/AST na > 10 násobek horní hranice normálu, je nutno podávání interferonu alfa-2b přerušit.

Ačkoli optimální (minimální) dávka k dosažení plného klinického přínosu není známa, je třeba podávat nemocným doporučenou dávku, s redukcí dávky vzhledem k toxicitě, jak bylo popsáno výše.

Přípravek IntronA se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou případů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantátů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.
- Kombinace přípravku IntronA s telbivudinem.

Děti a dospívající

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (CNS)

U některých pacientů byly během léčby přípravkem IntronA pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a dospívajících léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné nebo vražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem IntronA přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U dětí a dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je používání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek:

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Populace dětí a dospívajících: Růst a vývoj (chronická hepatitis C)

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí (n=20), i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěným týkajícím se bezpečnosti u dětí a dospívajících, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresu nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobých účincích na pohlavní dospívání.

Hypersenzitivní reakce

Ojedinele byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku IntronA. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Nežádoucí účinky včetně prodloužení koagulačních parametrů a jaterních abnormalit

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem IntronA. Přípravek IntronA zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti.

Léčbu přípravkem IntronA přerušete u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA objeví abnormality jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

Hypotenze

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpůrnou léčbu.

Nutnost adekvátní hydratace

V průběhu léčby přípravkem IntronA je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých pacientů se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutná náhrada tekutin.

Pyrexie

Protože pyrexie může být spojena s chřipkovým (flu-like) syndromem, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistující pyrexie.

Oslabení pacientů

Přípravek IntronA je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných pacientů, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Postižení plic

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se však objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví pyrexie, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují důkazy o poruše funkce plic, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy byly při léčbě interferonem alfa hlášeny častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, byly však hlášeny také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích příhod.

Nežádoucí příhody postihující oko

Vzácně byly hlášeny po terapii interferony alfa nežádoucí příhody postihující oko (viz bod 4.8), včetně retinálního krvácení vatovitých ložisek, serózního odchlípení sítnice a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem IntronA jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem IntronA se doporučují zejména u pacientů s poruchami, které by mohly mít souvislost s retinopatií, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku IntronA u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

Otupělost, kóma a encefalopatie

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u několika pacientů trvala úprava až tři týdny. Velmi vzácně byly při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku IntronA objeveny záchvaty.

Pacienti s dříve existujícími abnormalitami srdce

Pokud je podávání přípravku IntronA nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami a/nebo s maligním nádorem v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku IntronA. Nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Hypertriglyceridémie

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Pacienti s psoriázou a sarkoidózou

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku IntronA u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Odmítnutí ledvinného a jaterního štěpu

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinného štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

Autoprotilátky a autoimunitní onemocnění

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotiátok a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko může být u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Doprovodná chemoterapie

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s jinými chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést ke vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání), což může být život ohrožující nebo fatální, jako výsledek současně podaného léčiva. Nejčastěji hlášené potenciálně život ohrožující nebo fatální nežádoucí účinky zahrnovaly mukozitidu, průjem, neutropenii, poruchy ledvin a poruchy elektrolytů. Riziko vzrůstu toxicity vyžaduje opatrné úpravy dávek pro přípravek IntronA a pro souběžně podávaná chemoterapeutika (viz bod 4.5). Jestliže je přípravek IntronA používán s hydroxykarbamidem (hydroxyureou), může se zvýšit frekvence a závažnost kožní vaskulitidy.

Chronická hepatitis C

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni pacienti ve studiích léčby s chronickou hepatitidou C podstoupili před zařazením do studie biopsii jater, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Bežné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie

Ojedinelé se u dospělých pacientů léčených přípravkem IntronA pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku IntronA se abnormality štítné žlázy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Tyto abnormality bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek IntronA ovlivňuje stav štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem IntronA je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Podávání přípravku IntronA lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V případě dysfunkce štítné žlázy lze v podávání přípravku pokračovat, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem IntronA k obnovení funkce štítné žlázy nevedlo (viz také Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající).

Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající

Přibližně u 12 % dětí léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a ribavirinem došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem IntronA musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem IntronA může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a dospívající pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

HCV/HIV koinfekce

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnost je třeba v případě přidání přípravku IntronA a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie. U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivace onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivace se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontu

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření

Před zahájením systémové léčby přípravkem IntronA a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku IntronA zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno ve dvoutýdenních intervalech provádět následující jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin. U pacientů léčených pro maligní melanom je třeba v průběhu indukční fáze léčby jedenkrát týdně a v průběhu udržovací léčby jednou měsíčně monitorovat jaterní funkce a celkový i diferenciální bílý krevní obraz (WBC).

Účinky na fertilitu

Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Důležitá informace o některých složkách přípravku IntronA

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem IntronA.

Interakce přípravku IntronA s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku IntronA současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je přípravek IntronA podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy byly hlášeny častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicin, teniposid) může vést k vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání) (viz bod 4.4).

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferony při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Přípravek IntronA musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Přípravek IntronA by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda se složky přípravku vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem IntronA se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům pyrexie, únava, bolesti hlavy a myalgie. Pyrexie a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

Dospělí

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 miliony IU přípravku IntronA třikrát týdně. V **tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/100$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné: Není známo:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Bakteriální infekce Pneumonie [§] , sepse Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácné: Není známo:	Sarkoidóza, exacerpace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácné:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitovanost, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Vražedné myšlenky, změna mentálního stavu [§] , mánie, bipolární poruchy
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Méně časté: Velmi vzácné: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Periferní neuropatie Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácné: Není známo:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§] Serózní odchlípení sítnice

Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácné:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Perikarditida Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek, arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácné	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§] Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, průjem Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha, pigmentace jazyka [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácné:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácné:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, třesavka, pyrexie [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje

Vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
----------------------------------	--------------------------

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku IntronA samotném

§ Viz bod 4.4

Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže plicní arteriální hypertenze.

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem IntronA samotným.

Nežádoucí účinky pozorované u hepatitidy C reprezentují ty, které jsou hlášeny, když je přípravek IntronA podáván v jiných indikacích, s očekávaným vzrůstem incidence v závislosti na dávce. Například ve studii adjuvantní léčby s vysokými dávkami přípravku IntronA u pacientů s melanomem byly incidence únavy, pyrexie, myalgie, neutropenie/anémie, anorexie, nevolnosti a zvracení, průjmu, třesavky, chřipkových (flu-like) příznaků, deprese, alopecie, změny chuti a závratě větší než ve studiích léčby hepatitidy C. Závažnost se také zvýšila při léčbě vysokými dávkami (WHO stupeň 3 a 4, u 66 % resp. 14 % pacientů), ve srovnání s mírnou až střední závažností obvykle spojenou s nízkými dávkami. Nežádoucí účinky bylo obvykle možné zvládnout úpravou dávky.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U pacientů bez předchozího důkazu srdečního onemocnění byla vzácně hlášena kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzí, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Byla hlášena středně závažná a obvykle reverzibilní pancytopenie. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů bez hepatitidy a rovněž u pacientů s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Populace dětí a dospívajících

Chronická hepatitis C - Kombinovaná léčba s ribavirinem

V klinických studiích provedených u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí reakce. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod mediánem normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby přípravkem IntronA a ribavirinem trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového

percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitovanost, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání

Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, průjem, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, třesavka, pyrexie [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Přípravek IntronA je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je

zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku IntronA se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů s malou molekulou, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 až 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických a biologických induktorů. Byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a mohou zahrnout několik různých molekulárních typů interferonu. Bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek IntronA byl klasifikován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Makak rhesus (*Macaca mulatta*), se ukázaly k farmakodynamické stimulaci po expozici lidským interferonem typu I jako vnímavé.

Z výsledků několika studií vyplývá, že po vazbě na membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce určitých enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Na terapeutických účincích interferonu se může podílet část nebo celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b také inhibuje replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tímto způsobem inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA bylo pozorováno významné snížení morbidit a mortality.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m^2 třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C u dospělých pacientů

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Přípravek IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Přípravek IntronA byl podáván v dávce 3 miliony IU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Podáváním přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku IntronA nejméně dvojnásobně. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku IntronA + ribavirin ve srovnání s přípravkem IntronA samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem IntronA + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**tabulka 3**).

Četnost odpovědi v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem IntronA + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miliony IU třikrát týdně)

I/R IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali IntronA plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická

studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem

Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku IntronA zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku IntronA používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie k vyhodnocení neměnnosti setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posuzení dopadu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let

dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá clearance viru, čímž se upraví jaterní infekce a dojde ke klinickému 'zaléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Chronická hepatitis C u populace dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících byly provedeny tři klinické studie; dvě se standardním interferonem a ribavirinem a jedna s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin měli nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b a ribavirin.

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali přípravek IntronA 3 miliony IU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Zařazená zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalé virologické odpovědi v těchto dvou multicentrických studiích byla u dětí a dospívajících podobná jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí onemocnění v těchto dvou multicentrických studiích a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Tabulka 5 Trvalá virologická odpověď: děti a dospívající bez předchozí léčby	
	IntronA 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a. Definována jako HCV RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě standardním interferonem v multicentrických studiích. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem této studie bylo každoročně vyhodnotit neměnnost setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posoudit dopad pokračující virologické negativity na klinické parametry pacientů, u kterých po 48týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem byla setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očistění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „zalečení“ chronické virové hepatitidy C. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Výsledky klinického hodnocení provedeného s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem

V multicentrické studii užívali děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA peginterferon alfa-2b 60 µg/m² jednou za týden plus ribavirin 15 mg/kg/den po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba u této skupiny pacientů pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace peginterferonu alfa-2b s ribavirinem (viz SPC peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bod 4.4). Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 6**.

Tabulka 6 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku IntronA byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infuze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózním podání se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infuze, poté klesaly poněkud rychleji než po subkutánním nebo intramuskulárním podání léčivého přípravku a pod hranici detekce poklesly za čtyři hodiny po infuzi. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali přípravek IntronA v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly

zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakoukoli jinou autoimunitní reakcí. U pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k žádnému poklesu terapeutické odpovědi.

Populace dětí a dospívajících

Farmakokinetické vlastnosti přípravku IntronA a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **tabulce 7**. Farmakokinetika přípravku IntronA a ribavirinu (s normalizací dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 7 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro přípravek IntronA a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo dospívajícím s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	IntronA 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro přípravek IntronA

Přestup do semenné tekutiny

Byl hodnocen přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky léčeného muže byla odhadnuta a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou hladinou ribavirinu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se obecně považují za druhově specifické, byly provedeny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily výraznou toxicitu. Toxicita u opic byla prokázána po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo prokázáno, že interferon alfa-2b v dávkách 90krát a 180krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90krát a 180krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěny.

Přípravek IntronA s ribavirinem

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování. Předklinické výsledky juvenilní toxicity prokázaly méně významné, s dávkou související snížení celkového růstu u novorozeneckých potkanů, kterým byl podáván ribavirin (viz bod 5.3 SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek IntronA podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Během své doby použitelnosti může být roztok před použitím za účelem transportu uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 7 dnů. V průběhu tohoto období může být přípravek IntronA kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 ml roztoku (odpovídá 10 MIU) je obsažen v jednodávkové injekční lahvičce (sklo typ I) se zátkou (halobutyllová pryž) v zaklapávací perli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Přípravek IntronA je dodáván jako:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 1 injekční stříkačku o objemu 2 ml, 1 injekční jehlu a 1 čisticí tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček, 6 injekčních stříkaček o objemu 2 ml, 6 injekčních jehel a 6 čisticích tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 12 injekčních stříkaček o objemu 2 ml, 12 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční nebo infuzní roztok přípravku IntronA musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku IntronA“).

Příprava přípravku IntronA pro intravenózní infúzi: Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v normálním fyziologickém roztoku nesmí být nižší než 0,3 milionů IU/ml. Příslušná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční(ch) lahvičky (lahviček) a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek IntronA, injekční nebo infuzní roztok, před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 9. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IntronA 18 milionů IU/3 ml injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 18 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, ve 3 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 6 milionů IU interferonu alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B

Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly prokázány sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost DNA viru hepatitidy B (HBV-DNA) a antigenu hepatitidy B (HBeAg)), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C

Před zahájením léčby přípravkem IntronA je třeba věnovat pozornost výsledkům z klinických studií, které porovnávají přípravek IntronA s pegylovaným interferonem (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti

Přípravek IntronA je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na RNA viru hepatitidy C (HCV-RNA) (viz bod 4.4).

Nejlepší způsob použití přípravku IntronA v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let a starší a dospívající

Přípravek IntronA je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Trichocelulární leukémie

Léčba pacientů s trichocelulární leukémií.

Chronická myeloidní leukémie

Monoterapie

Léčba dospělých pacientů s chromosomem Philadelphia nebo s chronickou myeloidní leukémií pozitivní na bcr/abl translokaci.

Z klinických zkušeností vyplývá, že u většiny léčených pacientů lze dosáhnout významné/mírné hematologické a cytogenetické odpovědi. Významná cytogenetická odpověď je definována jako < 34 % Ph⁺ leukemických buněk v kostní dřeni, zatímco mírná odpověď jako ≥ 34 %, ale < 90 % Ph⁺ buněk v kostní dřeni.

Kombinovaná terapie

Kombinace interferonu alfa-2b a cytarabinu (Ara-C) podávaná během prvních 12 měsíců léčby prokázala signifikantní zvýšení výskytu významné cytogenetické odpovědi a signifikantní prodloužení přežití 3 let ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b.

Mnohočetný myelom

Jako udržovací léčba u pacientů, u nichž bylo dosaženo objektivní remise (pokles myelomových proteinů o více než 50 %), a to následně po iniciační indukční chemoterapii.

Z dosavadních klinických zkušeností vyplývá, že udržovací léčba interferonem alfa-2b prodlužuje fázi plateau; nicméně účinky na celkové přežívání definitivně prokázány nebyly.

Folikulární lymfom

Léčba folikulárního lymfomu s vysokým stupněm malignity jako adjuvans vhodné kombinované indukční chemoterapie, jako je schéma CHOP. Vysoký stupeň malignity je charakterizován výskytem minimálně jedné z následujících známek: velký rozměr tumoru (> 7 cm), postižení tří nebo více mízních uzlin (každá > 3 cm), systémové symptomy (úbytek hmotnosti > 10 %, pyrexie > 38°C po dobu více než 8 dnů nebo noční pocení), splenomegalie přesahující pupek, obstrukce nebo kompresní syndrom postihující některý z hlavních orgánů, postižení orbitální nebo epidurální oblasti, serózní výpotky nebo leukémie.

Karcinoidní tumor

Léčba karcinoidních tumorů s postižením lymfatických uzlin nebo s jaterními metastázami a s „karcinoidním syndromem”.

Maligní melanom

Jako adjuvantní terapie u pacientů, u nichž byl melanom odstraněn chirurgicky, ale u nichž je vysoké riziko systémové recidivy, tedy např. u pacientů s primárním nebo recidivujícím (klinicky nebo patologicky potvrzeným) postižením lymfatických uzlin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Musí být vybrána vhodná léková forma a síla.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA v jakékoli indikaci vyskytnou nežádoucí příhody, je třeba buď upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí příhody nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku IntronA přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku IntronA přerušte.

Chronická hepatitis C

Dospělí

Přípravek IntronA je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a dospívající

Přípravek IntronA 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží < 47 kg nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok).

Pacienti s relapsem (dospělí)

Přípravek IntronA se podává v kombinaci s ribavirinem. Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti (dospělí)

Účinnost přípravku IntronA se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. Přípravek IntronA by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

- Přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici údaje po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

- Přípravek IntronA samostatně

Optimální trvání léčby samotným přípravkem IntronA není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem IntronA se doporučuje léčba po dobu nejméně 3 až 4 měsíců, poté je třeba stanovit stav HCV-RNA. Léčba může pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Dosud neléčení pacienti (děti a dospívající)

Účinnost a bezpečnost přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Trvání léčby u dětí a dospívajících

- Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Proto se doporučuje, aby u dětí a dospívajících užívajících kombinaci IntronA/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.
- Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Trichocelulární leukémie

Doporučená dávka činí 2 miliony IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden), a to u pacientů se splenektomií i bez ní. U většiny pacientů s trichocelulární leukémií dochází k normalizaci jedné či více hematologických hodnot během jednoho až dvou měsíců léčby přípravkem IntronA. Ke zlepšení všech tří hematologických hodnot (počet granulocytů a trombocytů a koncentrace hemoglobinu) bývá nutná doba šesti nebo více měsíců. Pokud tedy onemocnění neprogreduje nebo se neprojeví závažná intolerance léčby, musí být dávkovací schéma po zmíněnou dobu dodrženo.

Chronická myeloidní leukémie

Doporučená dávka přípravku IntronA se pohybuje v rozmezí 4 – 5 milionů IU/m², podávaných subkutánně každý den. Někteří pacienti vykazují zlepšení po přípravku IntronA v dávce 5 milionů IU/m², podávané subkutánně denně v kombinaci s cytarabinem (Ara-C) v dávce 20 mg/m², podávané denně subkutánně po dobu 10 dní v měsíci (až do maximální denní dávky 40 mg). Po úpravě počtu leukocytů se k udržení hematologické remise podává maximální tolerovaná dávka přípravku IntronA (4 – 5 milionů IU/m² denně).

Podávání přípravku musí být přerušeno, pokud se ani po 8 – 12 týdnech léčby nedosáhne alespoň částečné hematologické remise nebo klinicky významné cytoredukce.

Mnohočetný myelom

Udržovací léčba

U pacientů ve fázi plateau (pokles myelomových proteinů o více než 50 %) po iniciační indukční chemoterapii lze podávat interferon alfa-2b jako monoterapii, a to subkutánně v dávce 3 miliony IU/m² třikrát týdně (obden).

Folikulární lymfom

Interferon alfa-2b může být podáván jako adjuvanční léčba k chemoterapii, a to subkutánně v dávce 5 milionů IU třikrát týdně (obden) po dobu 18 měsíců. Doporučuje se dávkovací schéma CHOP, nicméně klinické zkušenosti jsou pouze se schématem CHVP (kombinace cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid a prednison).

Karcinoidní tumor

Obvyklá dávka činí 5 milionů IU (3 – 9 milionů IU) podávaných subkutánně třikrát týdně (obden). U pacientů s onemocněním v pokročilém stadiu může být nutná denní dávka až 5 milionů IU. Během chirurgického výkonu a po něm je třeba podávání léku dočasně přerušit. Terapie může pokračovat tak dlouho, jak dlouho na léčbu interferonem alfa-2b pacient reaguje.

Maligní melanom

Jako indukční terapie je interferon alfa-2b podáván intravenózně v dávce 20 milionů IU/m² denně, a to vždy pět dnů v týdnu po dobu čtyř týdnů; vypočtená dávka interferonu alfa-2b se přidá do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podává se intravenózně ve 20-ti minutové infúzi (viz bod 6.6). Doporučená dávka pro udržovací léčbu činí 10 milionů IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 48 týdnů.

Pokud se v průběhu léčby interferonem alfa-2b vyskytnou závažné nežádoucí příhody, zejména dojde-li k poklesu počtu granulocytů na $< 500/\text{mm}^3$ nebo k vzestupu alaninaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) na > 5 násobek horní hranice normálu,

přerušete přechodně léčbu až do doby, než nežádoucí příhody vymizí. Při opětném zahájení léčby interferonem alfa-2b je nutno podávat dávku rovnající se 50 % dávky předchozí. Pokud přetrvává intolerance i po úpravě dávky nebo pokud dojde k poklesu granulocytů na $< 250/\text{mm}^3$ nebo ke vzestupu ALT/AST na > 10 násobek horní hranice normálu, je nutno podávání interferonu alfa-2b přerušit.

Ačkoli optimální (minimální) dávka k dosažení plného klinického přínosu není známa, je třeba podávat nemocným doporučenou dávku, s redukcí dávky vzhledem k toxicitě, jak bylo popsáno výše.

Přípravek IntronA se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou případů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantátů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.
- Kombinace přípravku IntronA s telbivudinem.

Děti a dospívající

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (CNS)

U některých pacientů byly během léčby přípravkem IntronA pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a dospívajících léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné nebo vražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem IntronA přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-

2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U dětí a dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je používání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek:

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Populace dětí a dospívajících: Růst a vývoj (chronická hepatitis C)

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí (n=20), i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěním týkajícím se bezpečnosti u dětí a dospívajících, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresi nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobých účincích na pohlavní dospívání.

Hypersenzitivní reakce

Ojedinele byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku IntronA. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Nežádoucí účinky včetně prodloužení koagulačních parametrů a jaterních abnormalit

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem IntronA. Přípravek IntronA zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti.

Léčbu přípravkem IntronA přerušete u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA objeví abnormality jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

Hypotenze

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpůrnou léčbu.

Nutnost adekvátní hydratace

V průběhu léčby přípravkem IntronA je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých pacientů se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutná náhrada tekutin.

Pyrexie

Protože pyrexie může být spojena s chřipkovým (flu-like) syndromem, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistující pyrexie.

Oslabení pacienti

Přípravek IntronA je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných pacientů, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonek ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Postižení plic

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se však objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví pyrexie, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují důkazy o poruše funkce plic, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy byly při léčbě interferonem alfa hlášeny častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, byly však hlášeny také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích příhod.

Nežádoucí příhody postihující oko

Vzácně byly hlášeny po terapii interferonem alfa nežádoucí příhody postihující oko (viz bod 4.8), včetně retinálního krvácení vatovitých ložisek, serózního odchlípení sítnice a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem IntronA jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžitě komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem IntronA se doporučují zejména u pacientů s poruchami, které by mohly mít souvislost s retinopatií, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku IntronA u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

Otupělost, kóma a encefalopatie

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u několika pacientů trvala úprava až tři týdny. Velmi vzácně byly při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku IntronA objeveny záchvaty.

Pacienti s dříve existujícími abnormalitami srdce

Pokud je podávání přípravku IntronA nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami a/nebo s maligním nádorem v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení podávání přípravku IntronA. Nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Hypertriglyceridémie

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Pacienti s psoriázou a sarkoidózou

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku IntronA u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Odmítnutí ledvinného a jaterního štěpu

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinného štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

Autoprotilátky a autoimunitní onemocnění

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotílátek a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko může být u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšni pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Doprovodná chemoterapie

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s jinými chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést ke vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání), což může být život ohrožující nebo fatální, jako výsledek současně podaného léčiva. Nejčastěji hlášené potenciálně život ohrožující nebo fatální nežádoucí účinky zahrnovaly mukozitidu, průjem, neutropenii, poruchy ledvin a poruchy elektrolytů. Riziko vzrůstu toxicity vyžaduje opatrné úpravy dávek pro přípravek IntronA a pro souběžně podávaná chemoterapeutika (viz bod 4.5). Jestliže je přípravek IntronA používán s hydroxykarbamidem (hydroxyureou), může se zvýšit frekvence a závažnost kožní vaskulitidy.

Chronická hepatitis C

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni pacienti ve studiích léčby s chronickou hepatitidou C podstoupili před zařazením do studie biopsii jater, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie

Ojedinele se u dospělých pacientů léčených přípravkem IntronA pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku IntronA se abnormality štítné žlázy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Tyto abnormality bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek IntronA ovlivňuje stav štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem IntronA je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Podávání přípravku IntronA lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V případě dysfunkce štítné žlázy lze v podávání přípravku pokračovat, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v

normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem IntronA k obnovení funkce štítné žlázy nevedlo (viz také Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající).

Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající

Přibližně u 12 % dětí léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a ribavirinem došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem IntronA musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem IntronA může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a dospívající pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

HCV/HIV koinfekce

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku IntronA a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu).

U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie. U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivace onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivace se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontu

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky.

U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření

Před zahájením systémové léčby přípravkem IntronA a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku IntronA zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno ve dvoutýdenních intervalech provádět následující jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin.

U pacientů léčených pro maligní melanom je třeba v průběhu indukční fáze léčby jedenkrát týdně a v průběhu udržovací léčby jednou měsíčně monitorovat jaterní funkce a celkový i diferenciální bílý krevní obraz (WBC).

Účinky na fertilitu

Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Důležitá informace o některých složkách přípravku IntronA

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 3 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem IntronA.

Interakce přípravku IntronA s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku IntronA současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je přípravek IntronA podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy byly hlášeny častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést k vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání) (viz bod 4.4).

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, produduje si také SPC ribavirinu.

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferony při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Přípravek IntronA musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po

jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek IntronA by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda se složky přípravku vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem IntronA se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům pyrexie, únava, bolesti hlavy a myalgie. Pyrexie a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

Dospělí

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 miliony IU přípravku IntronA třikrát týdně. V **tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné: Není známo:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Bakteriální infekce Pneumonie [§] , sepse Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácné: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácné:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitovanost, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Vražedné myšlenky, změna mentálního stavu [§] , mánie, bipolární poruchy
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Méně časté: Velmi vzácné: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Periferní neuropatie Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácné: Není známo:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§] Serózní odchlípení sítnice

Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácné:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Perikarditida Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek, arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácné:	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§] Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, průjem Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha, pigmentace jazyka [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácné:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multifonní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácné:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, třesavka, pyrexie [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje

Vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
----------------------------------	--------------------------

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku IntronA samotném

§ Viz bod 4.4

Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže plicní arteriální hypertenze.

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem IntronA samotným.

Nežádoucí účinky pozorované u hepatitidy C reprezentují ty, které jsou hlášeny, když je přípravek IntronA podáván v jiných indikacích, s očekávaným vzrůstem incidence v závislosti na dávce. Například ve studii adjuvantní léčby s vysokými dávkami přípravku IntronA u pacientů s melanomem byly incidence únavy, pyrexie, myalgie, neutropenie/anémie, anorexie, nevolnosti a zvracení, průjmu, třesavky, chřipkových (flu-like) příznaků, deprese, alopecie, změny chuti a závratě větší než ve studiích léčby hepatitidy C. Závažnost se také zvýšila při léčbě vysokými dávkami (WHO stupeň 3 a 4, u 66 % resp. 14 % pacientů), ve srovnání s mírnou až střední závažností obvykle spojenou s nízkými dávkami. Nežádoucí účinky bylo obvykle možné zvládnout úpravou dávky.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U pacientů bez předchozího důkazu srdečního onemocnění byla vzácně hlášena kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzi, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Byla hlášena středně závažná a obvykle reverzibilní pancytopenie. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů bez hepatitidy a rovněž u pacientů s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Populace dětí a dospívajících

Chronická hepatitis C - Kombinovaná léčba s ribavirinem

V klinických studiích provedených u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí reakce. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod mediánem normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby přípravkem IntronA a ribavirinem trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového

percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitovanost, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání

Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, průjem, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, třesavka, pyrexie [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Přípravek IntronA je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je

zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku IntronA se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů s malou molekulou, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 až 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických a biologických induktorů. Byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a mohou zahrnout několik různých molekulárních typů interferonu. Bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek IntronA byl klasifikován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Makak rhesus (*Macaca mulatta*), se ukázaly k farmakodynamické stimulaci po expozici lidským interferonem typu I jako vnímavé.

Z výsledků několika studií vyplývá, že po vazbě na membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce určitých enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Na terapeutických účincích interferonu se může podílet část nebo celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b také inhibuje replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tímto způsobem inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA bylo pozorováno významné snížení morbidit a mortality.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m^2 třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C u dospělých pacientů

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Přípravek IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Přípravek IntronA byl podáván v dávce 3 miliony IU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Podáváním přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku IntronA nejméně dvojnásobně. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku IntronA + ribavirin ve srovnání s přípravkem IntronA samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem IntronA + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**tabulka 3**).

Četnost odpovědi v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem IntronA + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miliony IU třikrát týdně)

I/R IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali IntronA plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná, multicentrická

studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem

Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku IntronA zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku IntronA používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie k vyhodnocení neměnnosti setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posuzení dopadu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let

dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá clearance viru, čímž se upraví jaterní infekce a dojde ke klinickému 'zaléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Chronická hepatitis C u populace dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících byly provedeny tři klinické studie; dvě se standardním interferonem a ribavirinem a jedna s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin měli nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b a ribavirin.

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali přípravek IntronA 3 miliony IU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Zařazená zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalé virologické odpovědi v těchto dvou multicentrických studiích byla u dětí a dospívajících podobná jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí onemocnění v těchto dvou multicentrických studiích a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Tabulka 5 Trvalá virologická odpověď: děti a dospívající bez předchozí léčby	
	IntronA 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a. Definována jako HCV -RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě standardním interferonem v multicentrických studiích. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem této studie bylo každoročně vyhodnotit neměnnost setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posoudit dopad pokračující virologické negativity na klinické parametry pacientů, u kterých po 48týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem byla setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očistění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „zalečení“ chronické virové hepatitidy C. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Výsledky klinického hodnocení provedeného s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem

V multicentrické studii užívali děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA peginterferon alfa-2b 60 µg/m² jednou za týden plus ribavirin 15 mg/kg/den po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba u této skupiny pacientů pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace peginterferonu alfa-2b s ribavirinem (viz SPC peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bod 4.4). Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 6**.

Tabulka 6 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku IntronA byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infuze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózním podání se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infuze, poté klesaly poněkud rychleji než po subkutánním nebo intramuskulárním podání léčivého přípravku a pod hranici detekce poklesly za čtyři hodiny po infuzi. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali přípravek IntronA v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly

zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakoukoli jinou autoimunitní reakcí. U pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k žádnému poklesu terapeutické odpovědi.

Populace dětí a dospívajících

Farmakokinetické vlastnosti přípravku IntronA a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **tabulce 7**. Farmakokinetika přípravku IntronA a ribavirinu (s normalizací dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 7 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro přípravek IntronA a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo dospívajícím s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	IntronA 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro přípravek IntronA

Přestup do semenné tekutiny

Byl hodnocen přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky léčeného muže byla odhadnuta a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou hladinou ribavirinu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se obecně považují za druhově specifické, byly provedeny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily výraznou toxicitu. Toxicita u opic byla prokázána po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo prokázáno, že interferon alfa-2b v dávkách 90krát a 180krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90krát a 180krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěny.

Přípravek IntronA s ribavirinem

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování. Předklinické výsledky juvenilní toxicity prokázaly méně významné, s dávkou související snížení celkového růstu u novorozenech potkanů, kterým byl podáván ribavirin (viz bod 5.3 SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek IntronA podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Po prvním otevření injekční lahvičky: Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána pro 28 dní při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při 2 °C – 8 °C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti pacienta.

Během své doby použitelnosti může být roztok před použitím za účelem transportu uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 7 dnů. V průběhu tohoto období může být přípravek IntronA kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

3 ml roztoku (odpovídá 18 MIU) jsou obsaženy ve vícedávkové injekční lahvičce (sklo typ I) se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Přípravek IntronA je dodáván jako:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čisticích tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čisticích tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čisticích tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čisticích tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční nebo infuzní roztok přípravku IntronA musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku IntronA“).

Příprava přípravku IntronA pro intravenózní infúzi: Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v normálním fyziologickém roztoku nesmí být nižší než 0,3 milionů IU/ml. Příslušná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční(oh) lahvičky (lahviček) a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek IntronA, injekční nebo infuzní roztok, před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000
Datum posledního prodloužení registrace: 9. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekční nebo infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička injekčního nebo infuzního roztoku obsahuje 25 milionů IU rekombinantního interferonu alfa-2b produkovaného v *E.coli* rekombinantní DNA technologií, v 2,5 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční nebo infuzní roztok.

Čirý a bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Chronická hepatitis B

Léčba dospělých pacientů s chronickou hepatitidou B, u nichž byly prokázány sérové markery replikace viru hepatitidy B (přítomnost DNA viru hepatitidy B (HBV-DNA) a antigenu hepatitidy B (HBeAg)), zvýšená alaninaminotransferáza (ALT) a histologicky prokázaný aktivní zánět jater a/nebo fibróza.

Chronická hepatitis C

Před zahájením léčby přípravkem IntronA je třeba věnovat pozornost výsledkům z klinických studií, které porovnávají přípravek IntronA s pegylovaným interferonem (viz bod 5.1).

Dospělí pacienti

Přípravek IntronA je indikován k léčbě dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří mají zvýšené hodnoty transamináz bez jaterní dekompenzace a kteří jsou pozitivní na RNA viru hepatitidy C (HCV-RNA) (viz bod 4.4).

Nejllepší způsob použití přípravku IntronA v této indikaci je v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let a starší a dospívající

Přípravek IntronA je indikován v kombinaci s ribavirinem k léčbě chronické hepatitidy C u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících, bez předchozí léčby, bez jaterní dekompenzace, a kteří jsou pozitivní na HCV-RNA.

Při rozhodování neodkládat léčbu až do dospělosti je důležité brát v úvahu, že kombinovaná léčba způsobovala inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Rozhodnutí pro zahájení léčby by se mělo učinit individuálně, případ od případu (viz bod 4.4).

Trichocelulární leukémie

Léčba pacientů s trichocelulární leukémií.

Chronická myeloidní leukémie

Monoterapie

Léčba dospělých pacientů s chromosomem Philadelphia nebo s chronickou myeloidní leukémií pozitivní na bcr/abl translokaci.

Z klinických zkušeností vyplývá, že u většiny léčených pacientů lze dosáhnout významné/mírné hematologické a cytogenetické odpovědi. Významná cytogenetická odpověď je definována jako < 34 % Ph⁺ leukemických buněk v kostní dřeni, zatímco mírná odpověď jako ≥ 34 %, ale < 90 % Ph⁺ buněk v kostní dřeni.

Kombinovaná terapie

Kombinace interferonu alfa-2b a cytarabinu (Ara-C) podávaná během prvních 12 měsíců léčby prokázala signifikantní zvýšení výskytu významné cytogenetické odpovědi a signifikantní prodloužení přežití 3 let ve srovnání s monoterapií interferonem alfa-2b.

Mnohočetný myelom

Jako udržovací léčba u pacientů, u nichž bylo dosaženo objektivní remise (pokles myelomových proteinů o více než 50 %), a to následně po iniciační indukční chemoterapii.

Z dosavadních klinických zkušeností vyplývá, že udržovací léčba interferonem alfa-2b prodlužuje fázi plateau; nicméně účinky na celkové přežívání definitivně prokázány nebyly.

Folikulární lymfom

Léčba folikulárního lymfomu s vysokým stupněm malignity jako adjuvans vhodné kombinované indukční chemoterapie, jako je schéma CHOP. Vysoký stupeň malignity je charakterizován výskytem minimálně jedné z následujících známek: velký rozměr tumoru (> 7 cm), postižení tří nebo více mízních uzlin (každá > 3 cm), systémové symptomy (úbytek hmotnosti > 10 %, pyrexie > 38°C po dobu více než 8 dnů nebo noční pocení), splenomegalie přesahující pupek, obstrukce nebo kompresní syndrom postihující některý z hlavních orgánů, postižení orbitální nebo epidurální oblasti, serózní výpotky nebo leukémie.

Karcinoidní tumor

Léčba karcinoidních tumorů s postižením lymfatických uzlin nebo s jaterními metastázami a s „karcinoidním syndromem”.

Maligní melanom

Jako adjuvantní terapie u pacientů, u nichž byl melanom odstraněn chirurgicky, ale u nichž je vysoké riziko systémové recidivy, tedy např. u pacientů s primárním nebo recidivujícím (klinicky nebo patologicky potvrzeným) postižením lymfatických uzlin.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být započata lékařem, který má zkušenosti s postupem léčení nemoci.

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Musí být vybrána vhodná léková forma a síla.

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA v jakékoli indikaci vyskytnou nežádoucí příhody, je třeba buď upravit dávkování nebo léčbu přechodně přerušit, dokud nežádoucí příhody nevymizí. Pokud se i při adekvátní úpravě dávkování rozvine intolerance nebo choroba progreduje, je třeba podávání přípravku IntronA přerušit. Při udržovací léčbě subkutánním podáním si podle uvážení lékaře může pacient aplikovat přípravek sám.

Chronická hepatitis B

Doporučená dávka se pohybuje v rozmezí 5 – 10 milionů IU, podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 4 až 6 měsíců.

V případě výskytu hematologických poruch (leukocyty $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocyty $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocyty $< 100\,000/\text{mm}^3$) by měla být podávaná dávka snížena o 50 %. Léčbu je nutno přerušit v případě vážné leukopenie ($< 1\,200/\text{mm}^3$), vážné neutropenie ($< 750/\text{mm}^3$) nebo vážné trombocytopenie ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

U všech pacientů, pokud ani po 3 až 4 měsících léčby (maximální tolerovanou dávkou) nedojde ke zlepšení sérových koncentrací HBV-DNA, podávání přípravku IntronA přerušte.

Chronická hepatitis C

Dospělí

Přípravek IntronA je podáván subkutánně v dávce 3 miliony IU třikrát týdně (obden) dospělým pacientům, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci s ribavirinem.

Děti ve věku 3 let nebo starší a dospívající

Přípravek IntronA 3 mil. IU/m² se podává subkutánně třikrát týdně (obden) v kombinaci s ribavirinem, tobolkami nebo perorálním roztokem, podávaným perorálně denně ve dvou dílčích dávkách s jídlem (ráno a večer).

(Viz SPC ribavirinu, tobolky, pro dávkování tobolek ribavirinu a návod na modifikaci dávky pro kombinovanou terapii. Pediatričtí pacienti, kteří váží $< 47\text{ kg}$ nebo nemohou polykat tobolky, viz SPC ribavirinu, perorální roztok).

Pacienti s relapsem (dospělí)

Přípravek IntronA se podává v kombinaci s ribavirinem. Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici data po 6 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu 6 měsíců.

Dosud neléčení pacienti (dospělí)

Účinnost přípravku IntronA se zvyšuje, jestliže se podává v kombinaci s ribavirinem. IntronA by měl být podáván samostatně hlavně v případě intolerance nebo kontraindikace ribavirinu.

- Přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem

Na základě výsledků klinických studií, u kterých jsou k dispozici údaje po 12 měsících léčby, se doporučuje léčba pacientů přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem po dobu nejméně 6 měsíců.

V léčbě je třeba pokračovat dalších 6 měsíců (t.j. celkem 12 měsíců léčby) u těch pacientů, kteří vykazují negativní HCV-RNA v 6. měsíci léčby, virový genotyp 1 (stanovený ve vzorku před léčbou) a vysokou virovou zátěž před léčbou.

Při rozšíření léčby na 12 měsíců je nutno vzít v úvahu další negativní prognostické faktory (věk > 40 let, muži, pacienti s přemostující fibrózou).

Pacienti, kteří v průběhu klinických studií nevykazovali po 6 měsících léčby virologickou odpověď (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce), se nestali virologicky reagujícími osobami (HCV-RNA pod spodní hranicí detekce 6 měsíců po ukončení léčby).

- Přípravek IntronA samostatně

Optimální trvání léčby samotným přípravkem IntronA není ještě definitivně stanoveno, ale doporučuje se léčba o délce 12 až 18 měsíců.

U pacientů léčených samotným přípravkem IntronA se doporučuje léčba po dobu nejméně 3 až 4 měsíců, poté je třeba stanovit stav HCV-RNA. Léčba může pokračovat u těch pacientů, kteří mají negativní HCV-RNA.

Dosud neléčení pacienti (děti a dospívající)

Účinnost a bezpečnost přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem nebyla u dětí a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C studována.

Trvání léčby u dětí a dospívajících

- Genotyp 1: Doporučená délka trvání léčby je jeden rok. Pacienti, u nichž se nedosáhne virologické odpovědi po 12 týdnech léčby, se jen velmi nepravděpodobně stanou trvale odpovídajícími na léčbu (negativní prediktivní hodnota 96 %). Proto se doporučuje, aby u dětí a dospívajících užívajících kombinaci IntronA/ribavirin byla léčba přerušena, pokud ve 12. týdnu jejich léčby HCV-RNA poklesne ve srovnání s obdobím před léčbou o $< 2 \log_{10}$ nebo pokud budou mít ve 24. týdnu léčby detekovatelnou HCV-RNA.
- Genotyp 2/3: Doporučená délka trvání léčby je 24 týdnů.

Trichocelulární leukémie

Doporučená dávka činí 2 miliony IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden), a to u pacientů se splenektomií i bez ní. U většiny pacientů s trichocelulární leukémií dochází k normalizaci jedné či více hematologických hodnot během jednoho až dvou měsíců léčby přípravkem IntronA. Ke zlepšení všech tří hematologických hodnot (počet granulocytů a trombocytů a koncentrace hemoglobinu) bývá nutná doba šesti nebo více měsíců. Pokud tedy onemocnění neprogreduje nebo se neprojeví závažná intolerance léčby, musí být dávkovací schéma po zmíněnou dobu dodrženo.

Chronická myeloidní leukémie

Doporučená dávka přípravku IntronA se pohybuje v rozmezí 4 – 5 milionů IU/m², podávaných subkutánně každý den. Někteří pacienti vykazují zlepšení po přípravku IntronA v dávce 5 milionů IU/m², podávané subkutánně denně v kombinaci s cytarabinem (Ara-C) v dávce 20 mg/m², podávané denně subkutánně po dobu 10 dní v měsíci (až do maximální denní dávky 40 mg). Po úpravě počtu leukocytů se k udržení hematologické remise podává maximální tolerovaná dávka přípravku IntronA (4 – 5 milionů IU/m² denně).

Podávání přípravku musí být přerušeno, pokud se ani po 8 – 12 týdnech léčby nedosáhne alespoň částečné hematologické remise nebo klinicky významné cytoredukce.

Mnohočetný myelom

Udržovací léčba

U pacientů ve fázi plateau (pokles myelomových proteinů o více než 50 %) po iniciační indukční chemoterapii lze podávat interferon alfa-2b jako monoterapii, a to subkutánně v dávce 3 miliony IU/m² třikrát týdně (obden).

Folikulární lymfom

Interferon alfa-2b může být podáván jako adjuvanční léčba k chemoterapii, a to subkutánně v dávce 5 milionů IU třikrát týdně (obden) po dobu 18 měsíců. Doporučuje se dávkovací schéma CHOP, nicméně klinické zkušenosti jsou pouze se schématem CHVP (kombinace cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid a prednison).

Karcinoidní tumor

Obvyklá dávka činí 5 milionů IU (3 – 9 milionů IU) podávaných subkutánně třikrát týdně (obden). U pacientů s onemocněním v pokročilém stadiu může být nutná denní dávka až 5 milionů IU. Během chirurgického výkonu a po něm je třeba podávání léku dočasně přerušit. Terapie může pokračovat tak dlouho, jak dlouho na léčbu interferonem alfa-2b pacient reaguje.

Maligní melanom

Jako indukční terapie je interferon alfa-2b podáván intravenózně v dávce 20 milionů IU/m² denně, a to vždy pět dnů v týdnu po dobu čtyř týdnů; vypočtená dávka interferonu alfa-2b se přidá do injekčního roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podává se intravenózně ve 20-ti minutové infúzi (viz bod 6.6). Doporučená dávka pro udržovací léčbu činí 10 milionů IU/m², podávaných subkutánně třikrát týdně (obden) po dobu 48 týdnů.

Pokud se v průběhu léčby interferonem alfa-2b vyskytnou závažné nežádoucí příhody, zejména dojde-li k poklesu počtu granulocytů na $< 500/\text{mm}^3$ nebo k vzestupu alaninaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST) na > 5 násobek horní hranice normálu,

přerušte přechodně léčbu až do doby, než nežádoucí příhody vymizí. Při opětovném zahájení léčby interferonem alfa-2b je nutno podávat dávku rovnající se 50 % dávky předchozí. Pokud přetrvává intolerance i po úpravě dávky nebo pokud dojde k poklesu granulocytů na $< 250/\text{mm}^3$ nebo ke vzestupu ALT/AST na > 10 násobek horní hranice normálu, je nutno podávání interferonu alfa-2b přerušit.

Ačkoli optimální (minimální) dávka k dosažení plného klinického přínosu není známa, je třeba podávat nemocným doporučenou dávku, s redukcí dávky vzhledem k toxicitě, jak bylo popsáno výše.

Přípravek IntronA se aplikuje pomocí skleněné injekční stříkačky pro jednorázové použití nebo injekční stříkačky z umělé hmoty pro jednorázové použití.

4.3 Kontraindikace

- Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Preexistující závažné srdeční onemocnění v anamnéze, např. nekontrolovaná městnavá srdeční nedostatečnost, nedávný infarkt myokardu, vážné arytmiické poruchy.
- Závažné poruchy funkce jater nebo ledvin, včetně těch, jež jsou způsobeny metastázami.
- Epilepsie a/nebo narušená funkce centrálního nervového systému (CNS) (viz bod 4.4).
- Chronická hepatitida s dekompenzovanou jaterní cirhózou.
- Chronická hepatitida u pacientů, léčených v současnosti či v nedávné minulosti imunosupresivy, s výjimkou případů po ukončení krátkodobého podávání kortikosteroidů.
- Autoimunitní hepatitida; nebo autoimunitní onemocnění v anamnéze; příjemci transplantátů léčení imunosupresivy.
- Preexistující onemocnění štítné žlázy, pokud je nelze upravit konvenční léčbou.
- Kombinace přípravku IntronA s telbivudinem.

Děti a dospívající

- Existující závažné psychiatrické onemocnění nebo závažné psychiatrické onemocnění v anamnéze, zejména těžké deprese, sebevražedné myšlenky nebo pokusy o sebevraždu.

Kombinovaná terapie s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém (CNS)

U některých pacientů byly během léčby přípravkem IntronA pozorovány závažné účinky na CNS, zejména deprese, sebevražedné myšlenky a pokusy, a to i po ukončení léčby, zejména během následného 6-ti měsíčního období sledování. U dětí a dospívajících léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % oproti 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost). U interferonů alfa byly pozorovány další účinky na CNS, včetně agresivního chování (někdy namířeného proti druhým, jako jsou vražedné myšlenky), bipolárních poruch, mánie, zmatenosti a změn duševního stavu. Pacienti by měli být pečlivě sledováni pro případné známky nebo příznaky psychiatrických onemocnění. Pokud se takové příznaky objeví, musí ošetřující lékař brát v úvahu potenciální závažnost těchto nežádoucích účinků a měl by zvážit nutnost jejich adekvátní léčby. Pokud psychiatrické symptomy přetrvávají nebo se zhoršují, nebo jsou zjištěny sebevražedné nebo vražedné myšlenky, doporučuje se léčbu s přípravkem IntronA přerušit a u pacienta pokračovat s odpovídající psychiatrickou léčbou.

Pacienti s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze

Jestliže se u dospělých pacientů s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze usoudí, že je nezbytná léčba interferonem alfa-

2b, měla by být zahájena pouze po zajištění odpovídajících individuálních diagnostických a terapeutických opatření k léčbě psychiatrického stavu.

U dětí a dospívajících s existujícím závažným psychiatrickým onemocněním nebo se závažným psychiatrickým onemocněním v anamnéze je používání interferonu alfa-2b kontraindikováno (viz bod 4.3).

Pacienti s užíváním/zneužíváním psychoaktivních látek:

U pacientů s infekcí HCV, kteří současně trpí poruchami způsobenými užíváním psychoaktivních látek (alkohol, konopí atd.) je při léčbě interferonem alfa zvýšené riziko rozvoje psychiatrických poruch nebo zhoršení stávajících psychiatrických poruch. Pokud je léčba interferonem alfa považována u těchto pacientů za nezbytnou, má být pečlivě posouzena přítomnost psychiatrických komorbidit a rizika užívání jiných psychoaktivních látek. Pokud je to nezbytné, je třeba při vyšetření, léčbě a sledování pacienta zvážit interdisciplinární přístup se zapojením psychiatra nebo odborníka na závislosti. Pacienta je třeba pečlivě sledovat v průběhu léčby a dokonce i po přerušení léčby. Doporučuje se včasný zásah při opětovném nástupu nebo při rozvoji psychiatrických poruch.

Populace dětí a dospívajících: Růst a vývoj (chronická hepatitis C)

V průběhu kombinované léčby interferonem (standardním a pegylovaným)/ribavirinem, která trvala až 48 týdnů, byl u pacientů ve věku 3 až 17 let častý pokles tělesné hmotnosti a inhibice růstu (viz body 4.8 a 5.1). Dostupné údaje z delšího časového období získané u dětí léčených kombinovanou léčbou standardním interferonem/ribavirinem také svědčí pro významné zpoždění růstu (snížení o > 15 percentilů ve výškovém percentilu v porovnání s počátečním stavem) u 21 % dětí (n=20), i když od jejich léčby uplynulo již více než 5 let. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů.

Individuální hodnocení poměru přínosu/rizika u dětí

Očekávaný prospěch z léčby by se měl pečlivě zvážit oproti zjištěním týkajícím se bezpečnosti u dětí a dospívajících, která vyplývají z klinických hodnocení (viz body 4.8 a 5.1).

- Je důležité vzít v úvahu, že kombinovaná léčba navodila inhibici růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti.
- Toto riziko by se mělo zvážit oproti charakteristikám onemocnění u dítěte, například známám progresi nemoci (zejména fibróze), komorbiditám, které mohou negativně ovlivnit progresi nemoci (např. HIV koinfekci), i proti prognostickým faktorům odpovědi (genotypu HCV a virové náloži).

Pokud je to jen možné, dítě by mělo být léčeno po pubertálním růstovém spurtu, aby se snížilo riziko inhibice růstu. Neexistují žádné údaje o dlouhodobých účincích na pohlavní dospívání.

Hypersenzitivní reakce

Ojedinelé byly pozorovány akutní hypersenzitivní reakce na interferon alfa-2b (např. urtikarie, angioedém, zúžení průdušek, anafylaxe) při podávání přípravku IntronA. Pokud se takové reakce objeví, přerušete podávání léku a zahajte vhodnou medikamentózní terapii. Přechodný exantém přerušení léčby nevyžaduje.

Nežádoucí účinky včetně prodloužení koagulačních parametrů a jaterních abnormalit

Středně závažné až těžké nežádoucí účinky si mohou vyžádat úpravu dávkování, nebo v některých případech ukončení léčby přípravkem IntronA. Přípravek IntronA zvyšuje u pacientů s cirhózou riziko dekompenzace jater a smrti.

Léčbu přípravkem IntronA přerušete u těch pacientů s chronickou hepatitidou, u nichž dojde k prodloužení koagulačních parametrů, neboť to může být známka jaterní dekompenzace.

Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA objeví abnormality jaterní funkce, je třeba zahájit jeho pečlivé sledování, a pokud se známky a příznaky dále rozvíjejí, je nutno léčbu přerušit. Jaterní enzymy a jaterní funkce musí být u cirhotických pacientů pečlivě sledovány.

Hypotenze

V průběhu léčby a do dvou dnů po jejím ukončení se může dostavit hypotenze, která může vyžadovat podpůrnou léčbu.

Nutnost adekvátní hydratace

V průběhu léčby přípravkem IntronA je nutné zajistit adekvátní hydrataci pacienta, neboť u některých pacientů se v důsledku deplece tekutin projevuje hypotenze. V některých případech může být nutná náhrada tekutin.

Pyrexie

Protože pyrexie může být spojena s chřipkovým (flu-like) syndromem, jehož výskyt je při léčbě interferonem častý, je nutno vyloučit ostatní možné příčiny perzistující pyrexie.

Oslabení pacienti

Přípravek IntronA je nutno se zvýšenou opatrností podávat u oslabených nemocných, jako např. s chorobami plic (chronickou obstrukční chorobou bronchopulmonální) nebo s diabetem se sklonem ke ketoacidóze. Zvýšené pozornosti je třeba též u pacientů s poruchami krevní srážlivosti (např. tromboflebitidou nebo plicními emboliemi) nebo s těžkou myelosupresí.

Postižení plic

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně nemocných léčených přípravkem IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, včetně fatálních případů. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy se však objevují častěji v souvislosti s podáváním čínského přípravku rostlinného původu Shosaikoto, pokud je podáván současně s interferonem alfa (viz bod 4.5). Každý pacient, u něhož se objeví pyrexie, kašel, dyspnoe nebo jiné respirační příznaky, se musí podrobit rentgenovému vyšetření hrudníku. Pokud se na rentgenovém snímku prokáží plicní infiltráty nebo pokud existují důkazy o poruše funkce plic, musí být pacient pečlivě sledován a léčba interferonem alfa v případě potřeby přerušena. Tyto problémy byly při léčbě interferonem alfa hlášeny častěji u pacientů s chronickou hepatitidou C, byly však hlášeny také u onkologických pacientů léčených interferonem alfa. Okamžité přerušení podávání interferonu alfa a léčba kortikosteroidy vede obvykle k ústupu plicních nežádoucích příhod.

Nežádoucí příhody postihující oko

Vzácně byly hlášeny po terapii interferonem alfa nežádoucí příhody postihující oko (viz bod 4.8), včetně retinálního krvácení vatovitých ložisek, serózního odchlípení sítnice a obstrukce retinální tepny či žíly. Všichni pacienti by měli mít provedeno základní vyšetření zraku. U každého pacienta, který si stěžuje na změny ostrosti vidění nebo zorného pole, nebo uvádí během léčby přípravkem IntronA jakékoli jiné oftalmologické symptomy, musí být provedeno okamžité komplexní oční vyšetření. Pravidelná vyšetření zraku během terapie přípravkem IntronA se doporučují zejména u pacientů s poruchami, které by mohly mít souvislost s retinopatií, jako např. diabetes mellitus nebo hypertenze. Mělo by být zváženo přerušení podávání přípravku IntronA u těch pacientů, u nichž se nově objeví nebo zhorší poruchy zraku.

Otupělost, kóma a encefalopatie

U některých pacientů léčených vyššími dávkami, obvykle pak u pacientů ve vyšším věku, byla pozorována významnější otupělost a kóma, včetně případů encefalopatie. Třebaže většinou jde o účinky reverzibilní, u několika pacientů trvala úprava až tři týdny. Velmi vzácně byly při léčbě velmi vysokými dávkami přípravku IntronA objeveny záchvaty.

Pacienti s dříve existujícími abnormalitami srdce

Pokud je podávání přípravku IntronA nutné u dospělých pacientů s anamnézou městnavé srdeční nedostatečnosti, infarktu myokardu a/nebo s dříve prodělanými nebo současnými poruchami srdečního rytmu, musí být tito pacienti během léčby pečlivě sledováni. U pacientů s preexistujícími srdečními abnormalitami a/nebo s maligním nádorem v pokročilém stadiu je třeba před zahájením léčby a v jejím průběhu provádět elektrokardiografické vyšetření. Srdeční arytmie (především supraventrikulární) obvykle dobře reagují na konvenční léčbu, u některých pacientů si však mohou vyžádat přerušení

podávání přípravku IntronA. Nejsou k dispozici žádné údaje o léčbě a dospívajících se srdečním onemocněním v anamnéze.

Hypertriglyceridémie

Byla pozorována hypertriglyceridémie a zhoršení hypertriglyceridémie, někdy závažné. Proto se doporučuje monitorovat hladiny lipidů.

Pacienti s psoriázou a sarkoidózou

Vzhledem ke zprávám, že interferon alfa exacerbuje preexistující psoriázu a sarkoidózu, podávání přípravku IntronA u pacientů s psoriázou nebo sarkoidózou se doporučuje pouze tehdy, převyšuje-li potenciální prospěch potenciální riziko.

Odmítnutí ledvinného a jaterního štěpu

Předběžné údaje ukazují, že léčba interferonem alfa může mít souvislost se zvýšeným počtem odmítnutí ledvinného štěpu. Bylo také hlášeno odmítnutí jaterního štěpu.

Autoprotilátky a autoimunitní onemocnění

V průběhu léčby alfa-interferony byla pozorována tvorba autoprotiátok a rozvoj autoimunitních onemocnění. Zvýšené riziko může být u pacientů, kteří jsou k rozvoji autoimunitních onemocnění predisponováni. Pacienti se známkami nebo symptomy srovnatelnými s autoimunitními onemocněními by měli být pečlivě posouzeni a prospěch-riziko pokračování léčby interferonem by mělo být přehodnoceno (viz také bod 4.4 Chronická hepatitis C, Monoterapie (abnormální funkce štítné žlázy) a bod 4.8).

Mezi pacienty s chronickou hepatitidou C léčenými interferonem byly hlášeny případy Vogtova-Koyanagiho-Haradova (VKH) syndromu. Jedná se o granulomatózní zánětlivé onemocnění postihující oči, sluchový aparát, mozkomíšní pleny a kůži. Při podezření na VKH syndrom by se měla antivirová léčba vysadit a zvážit terapie kortikosteroidy (viz bod 4.8).

Doprovodná chemoterapie

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s jinými chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést ke vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání), což může být život ohrožující nebo fatální, jako výsledek současně podaného léčiva. Nejčastěji hlášené potenciálně život ohrožující nebo fatální nežádoucí účinky zahrnovaly mukozitidu, průjem, neutropenii, poruchy ledvin a poruchy elektrolytů. Riziko vzrůstu toxicity vyžaduje opatrné úpravy dávek pro přípravek IntronA a pro souběžně podávaná chemoterapeutika (viz bod 4.5). Jestliže je přípravek IntronA používán s hydroxykarbamidem (hydroxyureou), může se zvýšit frekvence a závažnost kožní vaskulitidy.

Chronická hepatitis C

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si také SPC ribavirinu.

Všichni pacienti ve studiích léčby s chronickou hepatitidou C podstoupili před zařazením do studie biopsii jater, ale v některých případech (tj. pacienti s genotypem 2 a 3) může léčba probíhat bez histologického ověření. Běžné léčebné postupy by se měly konzultovat, zda je jaterní biopsie potřebná před zahájením léčby.

Monoterapie

Ojedinelé se u dospělých pacientů léčených přípravkem IntronA pro chronickou hepatitidu C projeví poruchy funkce štítné žlázy (hypo- nebo hypertyreoidismus). V klinických studiích s podáváním přípravku IntronA se abnormality štítné žlázy vyvinuly celkem u 2,8 % pacientů. Tyto abnormality bylo možno zvládnout konvenční léčbou. Mechanismus, jímž přípravek IntronA ovlivňuje stav štítné žlázy, není znám. Před zahájením léčby chronické hepatitidy C přípravkem IntronA je třeba zhodnotit hladiny tyreostimulačního hormonu (TSH). Jakékoliv v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Podávání přípravku IntronA lze zahájit, je-li možné touto medikací udržet hladiny TSH v normálním rozmezí. Pokud se u pacienta v průběhu léčby přípravkem IntronA projeví příznaky svědčící o narušené funkci štítné žlázy, vyšetřete hladiny TSH. V případě dysfunkce

štítné žlázy lze v podávání přípravku pokračovat, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Samotné přerušení léčby přípravkem IntronA k obnovení funkce štítné žlázy nevedlo (viz také Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající).

Doplnkové monitorování štítné žlázy specifické pro děti a dospívající

Přibližně u 12 % dětí léčených kombinovanou léčbou interferonem alfa-2b a ribavirinem došlo ke zvýšení thyreotropního hormonu (TSH). U dalších 4 % nastal přechodný pokles pod dolní limit normálu. Před začátkem léčby přípravkem IntronA musí být zhodnoceny hladiny TSH a jakékoli v této době zjištěné abnormality štítné žlázy musí být léčeny konvenční léčbou. Léčba přípravkem IntronA může být zahájena, pokud lze hladiny TSH medikací udržovat v normálním rozmezí. Při léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem byla pozorována dysfunkce štítné žlázy. Jestliže jsou zjištěny abnormality štítné žlázy, měl by se u pacienta vyhodnotit stav štítné žlázy a adekvátně klinicky léčit. Pro zjištění dysfunkce štítné žlázy by děti a dospívající pacienti měli být monitorováni každé 3 měsíce (např. TSH).

HCV/HIV koinfekce

U pacientů současně infikovaných HIV, kteří dostávají souběžně vysoce aktivní anti-retrovirovou léčbu (HAART) může vzrůstat riziko vývoje acidózy z nahromadění kyseliny mléčné. Opatrnosti je třeba v případě přidání přípravku IntronA a ribavirinu k HAART terapii (viz SPC ribavirinu). U pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem by mohlo být zvýšeno riziko rozvoje anémie. U pacientů s pokročilou cirhózou, infikovaných současně HCV a HIV, kteří dostávají HAART terapii, může vzrůstat riziko jaterní dekompenzace a smrti. Přidáním léčby alfa interferony samotnými nebo v kombinaci s ribavirinem se může toto riziko u těchto pacientů zvýšit.

HCV/HBV koinfekce

U pacientů současně infikovaných virem hepatitidy B a C léčených interferonem byly hlášeny případy reaktivity onemocnění hepatitidou B (některé s vážnými následky). Frekvence takové reaktivity se zdá být nízká.

Před zahájením léčby interferonem u hepatitidy C mají být všichni pacienti vyšetřeni na hepatitidu B; pacienti současně infikovaní virem hepatitidy B a C musí být následně sledováni a léčeni podle současných klinických pokynů.

Onemocnění zubů a periodontu

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznice ústní dutiny. Pacienti by si měli důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se tato reakce objeví, je vhodné doporučit důkladně si poté vypláchnout ústa.

Laboratorní vyšetření

Před zahájením systémové léčby přípravkem IntronA a pravidelně i v jejím průběhu je třeba u všech pacientů provádět standardní hematologická vyšetření a biochemická vyšetření krve (kompletní i diferenciální krevní obraz, počet trombocytů, elektrolyty, jaterní enzymy, sérové bílkoviny, sérový bilirubin a kreatinin).

V průběhu léčby hepatitidy B a C se doporučuje provádět vyšetření v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týdnu a poté každý druhý měsíc. Pokud se hodnoty ALT v průběhu podávání přípravku IntronA zvýší na dvojnásobek výchozí hodnoty nebo více, lze s léčbou pokračovat pouze tehdy, neobjeví-li se známky a příznaky jaterního selhání. Při zvýšené hladině ALT je nutno ve dvoutýdenních intervalech provádět následující jaterní funkční testy: ALT, protrombinový čas, alkalická fosfatáza, albumin a bilirubin.

U pacientů léčených pro maligní melanom je třeba v průběhu indukční fáze léčby jedenkrát týdně a v průběhu udržovací léčby jednou měsíčně monitorovat jaterní funkce a celkový i diferenciální bílý krevní obraz (WBC).

Účinky na fertilitu

Interferon může poškodit fertilitu (viz body 4.6 a 5.3).

Důležitá informace o některých složkách přípravku IntronA

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 2,5 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Narkotika, hypnotika a sedativa musejí být podávána s velkou opatrností, pokud jsou užívána současně s přípravkem IntronA.

Interakce přípravku IntronA s dalšími léky nebyly dosud zcela zhodnoceny. Je nutná zvýšená opatrnost při podávání přípravku IntronA současně s jinými potenciálně myelosupresivními látkami.

Interferony mohou ovlivňovat oxidativní metabolické procesy. To je třeba vzít v úvahu v případech, kde je IntronA podáván zároveň s léky metabolizovanými právě tímto mechanismem, jako jsou xantinové deriváty theofylinu nebo aminofylinu. V průběhu současného podávání přípravku s xantinovými přípravky je nutno monitorovat hladiny theofylinu v séru a v případě potřeby upravit dávkování.

Vzácně byly u pacientů léčených interferonem alfa, včetně přípravku IntronA, pozorovány plicní infiltráty, pneumonitida a pneumonie, které byly někdy fatální. Etiologie zatím nebyla objasněna. Tyto symptomy byly hlášeny častěji, když současně s interferonem alfa byl podáván čínský přípravek rostlinného původu Shosaikoto (viz bod 4.4).

Podávání přípravku IntronA v kombinaci s chemoterapeutiky (např. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicin, teniposid) může vést k vzrůstu rizika toxicity (závažnosti a trvání) (viz bod 4.4).

Pokud bude přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitis C současně s ribavirinem, produduje si také SPC ribavirinu.

Klinická studie hodnotící podávání kombinace telbivudinu 600 mg denně se subkutánně podávaným pegylovaným interferonem alfa-2a v dávce 180 mikrogramů jednou týdně ukazuje, že tato kombinace je spojena se zvýšeným rizikem rozvoje periferní neuropatie. Mechanismus vedoucí k těmto příhodám není znám (viz body 4.3, 4.4 a 4.5 SPC telbivudinu). Navíc nebyla prokázána bezpečnost a účinnost telbivudinu v kombinaci s interferony při léčbě chronické hepatitidy typu B. Z toho důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku musí používat během léčby účinnou antikoncepci. U žen léčených lidským leukocytárním interferonem byl hlášen pokles koncentrace estradiolu a progesteronu v séru.

Přípravek IntronA musí být s opatrností podáván mužům ve fertilním věku.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Ribavirin podávaný v průběhu těhotenství působí závažné vrozené vady. U pacientek nebo u partnerek mužských pacientů, kteří užívají přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, je třeba krajní opatrnosti k zabránění otěhotnění. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a po dobu 4 měsíců po

jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Mužští pacienti nebo jejich partnerky musí během léčby a 7 měsíců po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci (viz SPC ribavirinu).

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání interferonu alfa-2b těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Přípravek IntronA by se měl používat v těhotenství pouze tehdy, jestliže potenciální prospěch ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kombinovaná léčba s ribavirinem

Léčba ribavirinem je kontraindikována u těhotných žen.

Kojení

Není známo, zda se složky přípravku vylučují do lidského mateřského mléka. Kojení by se mělo před začátkem léčby přerušit, vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům u kojených dětí.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je třeba upozornit, že v průběhu léčby přípravkem IntronA se může objevit zvýšená únava, ospalost či zmatenost, a proto je doporučeno vyvarovat se řízení dopravních prostředků nebo obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je přípravek IntronA podáván pacientům s chronickou hepatitidou C současně s ribavirinem, prostudujte si nežádoucí účinky ribavirinu v SPC ribavirinu.

V klinických studiích, prováděných v rozsáhlém spektru indikací a širokém spektru dávek (od 6 MIU/m²/týden u trichocelulární leukémie po 100 MIU/m²/týden u melanomu), patřily k nejčastěji uváděným nežádoucím účinkům pyrexie, únava, bolesti hlavy a myalgie. Pyrexie a únava často vymizely během 72 hodin po přerušení nebo vysazení léčby.

Dospělí

V klinických studiích prováděných u pacientů s hepatitidou C byli pacienti léčeni přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem po dobu jednoho roku. Všichni pacienti v těchto studiích dostávali 3 miliony IU přípravku IntronA třikrát týdně. V **tabulce 1** je uvedena frekvence, s jakou pacienti hlásili nežádoucí účinky (ve vztahu k léčbě) v klinických studiích u dosud neléčených pacientů, kteří byli léčeni jeden rok. Závažnost byla vesměs mírná nebo středně závažná. Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 1** jsou založeny na zkušenostech z klinických hodnocení a z období po uvedení přípravku na trh. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo. V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 1. Nežádoucí účinky přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem hlášené v průběhu klinických hodnocení nebo po uvedení přípravku na trh	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté: Méně časté: Vzácné: Není známo:	Faryngitida*, virová infekce* Bronchitida, sinusitida, herpes simplex (rezistence), rinitida Bakteriální infekce Pneumonie [§] , sepse Reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Leukopenie Trombocytopenie, lymfadenopatie, lymfopenie Aplastická anémie Čistá aplazie červených krvinek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura
Poruchy imunitního systému[§] Velmi vzácné: Není známo:	Sarkoidóza, exacerbace sarkoidózy Systémový lupus erytematodes, vaskulitida, revmatoidní artritida (nová nebo zhoršená), Vogtův-Koyanagiho-Haradův syndrom, akutní reakce přecitlivělosti včetně kopřivky, angioedému, zúžení průdušek, anafylaxe [§]
Endokrinní poruchy Časté: Velmi vzácné:	Hypotyreóza [§] , hypertyreóza [§] Diabetes, zhoršený diabetes
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Anorexie Hypokalcemie, dehydratace, hyperurikemie, žízeň Hyperglykemie, hypertriacylglycerolemie [§] , zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Deprese, nespavost, úzkost, emoční labilita*, agitovanost, nervozita Zmatenost, poruchy spánku, snížení libida Myšlenky na sebevraždu Sebevražda, pokusy o sebevraždu, agresivní chování (někdy namířené vůči jiným), psychózy včetně halucinací Vražedné myšlenky, změna mentálního stavu [§] , mánie, bipolární poruchy
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté: Méně časté: Velmi vzácné: Není známo:	Závrať, bolest hlavy, porucha soustředění, suchost v ústech Třes, parestézie, hypestézie, migréna, zrudnutí, spavost, porucha chuti Periferní neuropatie Krvácení do mozku, mozková ischemie, záchvaty křečí, porucha vědomí, encefalopatie Mononeuropatie, koma [§]
Poruchy oka Velmi časté: Časté: Vzácné: Není známo:	Rozmazané vidění Konjunktivitida, porucha vidění, porucha slzné žlázy, bolest oka Krvácení do sítnice [§] , retinopatie (včetně makulárního edému), ucpání retinální tepny nebo žíly [§] , neuritida optiku, edém papily, ztráta zrakové ostrosti nebo výpadky zrakového pole, vatové skvrny [§] Serózní odchlípení sítnice

Poruchy ucha a labyrintu Časté: Velmi vzácné:	Závrat', tinnitus Ztráta sluchu, porucha sluchu
Srdeční poruchy Časté: Méně časté: Vzácné: Velmi vzácné: Není známo:	Bušení srdce, tachykardie Perikarditida Kardiomyopatie Infarkt myokardu, srdeční ischemie Městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek, arytmie
Cévní poruchy Časté: Velmi vzácné	Hypertenze Periferní ischemie, hypotenze [§]
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Dušnost*, kašel* Epistaxe, respirační porucha, nosní kongesce, rýma, suchý kašel Plicní infiltráty [§] , pneumonitida [§] Plicní fibróza, plicní arteriální hypertenze [#]
Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté: Velmi vzácné: Není známo:	Nevolnost/zvracení, bolest břicha, průjem, stomatitida, dyspepsie Ulcerózní stomatitida, bolest v pravém podžebří, glositida, gingivitida, zácpa, průjem Pankreatitida, ischemická kolitida, ulcerózní kolitida, krvácení z dásní Blíže nespecifikovaná periodontální porucha, blíže nespecifikovaná zubní porucha, pigmentace jazyka [§]
Poruchy jater a žlučových cest Časté: Velmi vzácné:	Hepatomegalie Hepatotoxicita (včetně fatální)
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Alopecie, svědění*, suchost kůže*, vyrážka*, zvýšené pocení Psoriáza (nová nebo zhoršená) [§] , makulopapulózní vyrážka, erytematózní vyrážka, ekzém, erytém, porucha kůže Stevens-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, multiformní erytém
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Myalgie, artralgie, muskuloskeletální bolest Artritida Rabdomyolýza, myositida, křeče v lýtkách, bolest zad
Poruchy ledvin a močových cest Časté: Velmi vzácné:	Časté močení Selhání ledvin, renální insuficience, nefrotický syndrom
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	Amenorea, bolest prsů, dysmenorea, menoragie, porucha menstruace, vaginální potíže
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté: Velmi vzácné:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu*, únava, třesavka, pyrexie [§] , chřipkové příznaky [§] , slabost, podrážděnost, bolest na hrudníku, malátnost Bolest v místě vpichu Nekróza v místě vpichu, otok obličeje

Vyšetření Velmi časté:	Pokles tělesné hmotnosti
----------------------------------	--------------------------

* Tyto příhody se vyskytovaly často pouze po přípravku IntronA samotném

§ Viz bod 4.4

Označení třídy pro přípravky obsahující interferon, viz níže plicní arteriální hypertenze.

Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny též s přípravkem IntronA samotným.

Nežádoucí účinky pozorované u hepatitidy C reprezentují ty, které jsou hlášeny, když je přípravek IntronA podáván v jiných indikacích, s očekávaným vzrůstem incidence v závislosti na dávce. Například ve studii adjuvantní léčby s vysokými dávkami přípravku IntronA u pacientů s melanomem byly incidence únavy, pyrexie, myalgie, neutropenie/anémie, anorexie, nevolnosti a zvracení, průjmu, třesavky, chřipkových (flu-like) příznaků, deprese, alopecie, změny chuti a závratě větší než ve studiích léčby hepatitidy C. Závažnost se také zvýšila při léčbě vysokými dávkami (WHO stupeň 3 a 4, u 66 % resp. 14 % pacientů), ve srovnání s mírnou až střední závažností obvykle spojenou s nízkými dávkami. Nežádoucí účinky bylo obvykle možné zvládnout úpravou dávky.

Výskyt kardiovaskulárních nežádoucích účinků, zejména arytmií, koreloval převážně s již dříve přítomným kardiovaskulárním onemocněním a s předchozí léčbou kardiotoxickými léky (viz bod 4.4). U pacientů bez předchozího důkazu srdečního onemocnění byla vzácně hlášena kardiomyopatie, která může být po přerušení léčby interferonem alfa reverzibilní (viz bod 4.4).

U přípravků s interferonem alfa byly hlášeny případy plicní arteriální hypertenze (PAH), zejména u pacientů s rizikovými faktory PAH (např. portální hypertenzi, infekcí HIV, cirhózou). Příhody byly hlášeny v různých časových odstupech, v typickém případě několik měsíců od zahájení léčby interferonem alfa.

U alfa interferonů bylo hlášeno široké spektrum autoimunitních a imunitou způsobených poruch, včetně poruch funkce štítné žlázy, systémového lupus erythematoses, revmatoidní artritidy (nové nebo zhoršené), idiopatické a trombotické trombocytopenické purpury, vaskulitidy, neuropatií včetně mononeuropatií (viz také bod 4.4).

Ke klinicky významným abnormálním laboratorním hodnotám, které se objevují nejčastěji při podávání přípravku v dávkách vyšších než 10 milionů IU denně, patří pokles počtu granulocytů a leukocytů, pokles koncentrace hemoglobinu a počtu trombocytů; vzestup alkalické fosfatázy, LDH, sérových koncentrací kreatininu a dusíku močoviny v séru. Byla hlášena středně závažná a obvykle reverzibilní pancytopenie. Vzestup ALT/AST (SGPT/SGOT) v séru byl zaznamenán jako abnormalita u některých pacientů bez hepatitidy a rovněž u pacientů s chronickou hepatitidou B, u kterých koreloval s clearancí virových DNAP.

Populace dětí a dospívajících

Chronická hepatitis C - Kombinovaná léčba s ribavirinem

V klinických studiích provedených u 118 dětí a dospívajících (ve věku od 3 do 16 let) přerušilo 6 % pacientů léčbu pro nežádoucí reakce. Obecně byl profil nežádoucích účinků u limitované populace dětí a dospívajících podobný profilu pozorovanému u dospělých, ačkoliv během léčby bylo pozorováno pediatrické specifikum ohledně inhibice růstu, projevující se snížením výškového percentilu (průměrný pokles o 9 percentilů) a hmotnostního percentilu (průměrný pokles o 13 percentilů). V průběhu 5-letého období následného sledování po léčbě byla průměrná výška dětí na 44. percentilu, což bylo pod mediánem normativní populace i méně než jejich střední vstupní výška (48. percentil). U dvaceti (21 %) z 97 dětí došlo ke snížení výškového percentilu o více než 15 percentilů, přičemž u 10 z těchto 20 dětí byl na závěr dlouhodobého následného sledování (až 5 let) pokles jejich výškového percentilu ve srovnání s okamžikem zahájení léčby o více než 30 percentilů. Údaj o konečné tělesné výšce v dospělosti byl k dispozici u 14 z těchto dětí a u 12 z nich přetrvával 10 až 12 let po ukončení léčby růstový deficit > 15 percentilů. V průběhu kombinované léčby přípravkem IntronA a ribavirinem trávající až 48 týdnů byla pozorována inhibice růstu, která u některých pacientů vedla k nižší konečné tělesné výšce v dospělosti. Nejzřetelnější bylo snížení průměrného výškového

percentilu mezi zahájením léčby a ukončením dlouhodobého následného sledování u dětí před pubertou (viz bod 4.4).

Kromě toho, byly v průběhu léčby a během 6-ti měsíčního dalšího sledování hlášeny sebevražedné myšlenky či pokusy o sebevraždu častěji než u dospělých pacientů (2,4 % vs. 1 %). Stejně jako u dospělých pacientů, se i u dětí a dospívajících vyskytly další psychiatrické nežádoucí účinky (např. deprese, emoční labilita a ospalost) (viz bod 4.4). Navíc se u dětí a dospívajících vyskytly častěji než u dospělých pacientů komplikace v místě vpichu, pyrexie, anorexie, zvracení a emoční labilita. Modifikace dávky byla požadována u 30 % pacientů, nejčastěji kvůli anémii a neutropenii.

Nežádoucí účinky vyjmenované v **tabulce 2** jsou založeny na zkušenostech ze dvou multicentrických klinických hodnocení u dětí a dospívajících. U každé třídy orgánového systému jsou nežádoucí účinky zařazeny do příslušné frekvenční skupiny, s využitím následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$, $< 1/10$). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 2. Nežádoucí účinky hlášené velmi často a často v klinických hodnoceních u dětí a dospívajících pacientů léčených přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem	
Třída orgánového systému	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace Velmi časté: Časté:	Virová infekce, faryngitida Mykotická infekce, bakteriální infekce, plicní infekce, zánět středního ucha, zubní absces, herpes simplex, infekce močových cest, vaginitida, gastroenteritida
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy) Časté:	Novotvary (nespecifikované)
Poruchy krve a lymfatického systému Velmi časté: Časté:	Anémie, neutropenie Trombocytopenie, lymfadenopatie
Endokrinní poruchy Velmi časté: Časté:	Hypotyreóza [§] Hypertyreóza [§] , virilismus
Poruchy metabolismu a výživy Velmi časté: Časté:	Anorexie Hypertriacylglycerolemie [§] , hyperurikemie, zvýšená chuť k jídlu
Psychiatrické poruchy[§] Velmi časté: Časté:	Deprese, emoční labilita, nespavost Sebevražedné myšlenky, agresivní reakce, zmatenost, porucha chování, agitovanost, náměšičnost, úzkost, nervozita, porucha spánku, abnormální sny, apatie
Poruchy nervového systému[§] Velmi časté: Časté:	Bolest hlavy, závrať Hyperkinezie, třes, dysfonie, parestezie, hypestezie, hyperestezie, porucha soustředění, somnolence
Poruchy oka Časté:	Konjunktivitida, bolest oka, abnormální vidění, porucha slzné žlázy
Cévní poruchy Časté:	Zrudnutí, bledost
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy Časté:	Dušnost, zrychlené dýchání, epistaxe, kašel, nosní kongesce, podráždění nosu, rýma, kýchání

Gastrointestinální poruchy Velmi časté: Časté:	Průjem, zvracení, nevolnost, bolest břicha Ulcerace v ústech, ulcerózní stomatitida, stomatitida, bolest v pravém podžebří, dyspepsie, glositida, gastroezofageální reflux, rektální porucha, gastrointestinální porucha, zácpa, průjem, bolest zubu, zubní potíže
Poruchy jater a žlučových cest Časté:	Abnormální funkce jater
Poruchy kůže a podkožní tkáně Velmi časté: Časté:	Alopecie, vyrážka Fotosenzitivní reakce, makulopapulární exantém, ekzém, akné, porucha kůže, porucha nehtu, odbarvení kůže, svědění, suchost kůže, erytém, modřina, zvýšené pocení
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně Velmi časté:	Artralgie, myalgie, muskuloskeletální bolest
Poruchy ledvin a močových cest Časté:	Enuréza, porucha močení, inkontinence moči
Poruchy reprodukčního systému a prsu Časté:	<u>Ženské pohlaví:</u> amenorea, menorrhagie, porucha menstruace, vaginální porucha <u>Mužské pohlaví:</u> bolest varlat
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace Velmi časté: Časté:	Zánět v místě vpichu, reakce v místě vpichu, únava, třesavka, pyrexie [§] , příznaky podobné chřipce [§] , malátnost, podrážděnost Bolest na hrudníku, slabost, otok, bolest v místě vpichu
Vyšetření Velmi časté:	Snížení rychlosti růstu (nižší tělesná výška a/nebo hmotnost v daném věku) [§]
Poranění a otravy Časté:	Lacerace kůže

[§] Viz bod 4.4

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování, který by vedl k akutním klinickým projevům. Nicméně, stejně jako u kterékoli jiné farmakologicky aktivní látky, je indikována symptomatická léčba s častým monitorováním vitálních funkcí a pečlivým sledováním pacienta.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: interferon alfa-2b, ATC kód: L03A B05

Přípravek IntronA je sterilní, stabilní forma vysoce čištěného interferonu alfa-2b, vyráběného technologií rekombinantní DNA. Rekombinantní interferon alfa-2b je ve vodě rozpustná bílkovina s molekulovou hmotností přibližně 19 300 daltonů. Získává se z klonu bakterie E. coli, do něhož je

zaveden genetickým inženýrstvím vyprodukovaný plasmidový hybrid obsahující gen interferonu alfa-2b z lidských leukocytů.

Aktivita přípravku IntronA se vyjadřuje v IU, přičemž 1 mg rekombinantního interferonu alfa-2b odpovídá $2,6 \times 10^8$ IU. Hodnota mezinárodní jednotky je odvozena ze srovnání aktivity rekombinantního interferonu alfa-2b a aktivity mezinárodního referenčního lidského leukocytárního interferonu, schváleného Světovou zdravotnickou organizací.

Interferony tvoří rodinu proteinů s malou molekulou, s molekulovou hmotností v rozmezí 15 000 až 21 000 daltonů. K jejich produkci a sekreci v buňkách dochází v reakci na virové infekce či působení různých syntetických a biologických induktorů. Byly identifikovány tři hlavní třídy interferonů: alfa, beta a gama. Tyto tři hlavní třídy však nejsou vnitřně homogenní a mohou zahrnout několik různých molekulárních typů interferonu. Bylo identifikováno více než 14 geneticky odlišných lidských interferonů alfa. Přípravek IntronA byl klasifikován jako rekombinantní interferon alfa-2b.

Interferony působí na buňky prostřednictvím své vazby na specifické membránové receptory na buněčném povrchu. Lidské interferonové receptory, izolované z lidských lymfoblastů (Daudi), jsou vysoce asymetrické proteiny. Vyznačují se selektivitou vůči lidským, avšak nikoli vůči myším interferonům, což svědčí pro jejich druhovou specifitu. Studie prováděné s ostatními interferony tuto druhovou specifitu potvrdily. Nicméně některé druhy opic, např. Makak rhesus (*Macaca mulatta*), se ukázaly k farmakodynamické stimulaci po expozici lidským interferonem typu I jako vnímavé.

Z výsledků několika studií vyplývá, že po vazbě na membránové receptory zahajuje interferon složitou sekvenci intracelulárních dějů, k nimž patří i indukce určitých enzymů. Předpokládá se, že tento proces minimálně zčásti zodpovídá za nejružnější buněčné reakce na interferon, a to včetně inhibice replikace viru ve virem infikovaných buňkách, suprese buněčné proliferace, jakož i takových imunomodulačních aktivit, jako je zvýšení fagocytární aktivity makrofágů a zvýšení specifických cytotoxických účinků lymfocytů vůči cílovým buňkám. Na terapeutických účincích interferonu se může podílet část nebo celý komplex těchto aktivit.

Rekombinantní interferon alfa-2b prokázal ve studiích na zvířecích i lidských buněčných kulturách, jakož i u lidských nádorových xenotransplantátů přenesených na zvířata, antiproliferativní působení. *In vitro* byla prokázána jeho významná imunomodulační aktivita.

Rekombinantní interferon alfa-2b také inhibuje replikaci virů *in vitro* i *in vivo*. I když přesný mechanismus protivirového působení rekombinantního interferonu alfa-2b zůstává zatím neznámý, je zřejmé, že ovlivňuje metabolismus hostitelské buňky. Tímto způsobem inhibuje replikaci viru, a pokud přece jen k replikaci dojde, znemožňuje nově vytvořeným virionům opustit buňku.

Chronická hepatitis B

Současné klinické zkušenosti u pacientů, kteří byli léčeni interferonem alfa-2b 4 až 6 měsíců ukazují, že léčba může způsobit clearanci sérových HBV-DNA. Bylo pozorováno zlepšení histologického nálezu jater. U dospělých pacientů se ztrátou HBeAg a HBV-DNA bylo pozorováno významné snížení morbidita a mortality.

Interferon alfa-2b (6 MIU/m^2 třikrát týdně po 6 měsících) byl podáván dětem s chronickou aktivní hepatitidou B. Vzhledem k metodické chybě nebylo možné prokázat účinnost. Navíc u dětí léčených interferonem alfa-2b byla zjištěna snížená rychlost růstu a u některých případů byla pozorována deprese.

Chronická hepatitis C u dospělých pacientů

U dospělých pacientů, kteří dostávají interferon v kombinaci s ribavirinem, je dosažená četnost setrvalé odpovědi 47 %. Lepší účinnost byla prokázána u kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem (četnost setrvalé odpovědi 61 % dosažená ve studii prováděné u dosud neléčených pacientů s dávkou ribavirinu $> 10,6 \text{ mg/kg}$, $p < 0,01$).

Přípravek IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem byl studován ve 4 randomizovaných klinických studiích fáze III, které zahrnovaly 2 552 pacientů s chronickou hepatitidou C, dosud neléčených interferonem. Ve studiích byla srovnána účinnost přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s ribavirinem. Účinnost byla definována jako udržení virologické odpovědi po dobu 6-ti měsíců po ukončení léčby. Pacienti vhodní pro zařazení do těchto studií měli chronickou hepatitidu C, potvrzenou pozitivním stanovením HCV-RNA reakce polymerázového řetězce (PCR) (> 100 kopií/ml) a biopsií jater, odpovídající histologické diagnóze chronické hepatitidy, bez přítomnosti dalších příčin chronické hepatitidy, a abnormální ALT v séru.

Přípravek IntronA byl podáván v dávce 3 miliony IU třikrát týdně jako monoterapie nebo v kombinaci s ribavirinem. Většina pacientů v těchto klinických studiích byla léčena po dobu jednoho roku. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 6 měsíců po ukončení léčby pro stanovení setrvalé virologické odpovědi. Poměry setrvalých virologických odpovědí u skupin léčených přípravkem IntronA samotným nebo v kombinaci s ribavirinem (ze dvou studií) jsou uvedeny v **tabulce 3**.

Podáváním přípravku IntronA v kombinaci s ribavirinem u dosud neléčených pacientů s chronickou hepatitidou C vzrostla účinnost přípravku IntronA nejméně dvojnásobně. HCV genotyp a bazální hladina virové zátěže jsou prognostické faktory, o nichž je známo, že ovlivňují stupeň odpovědi. Zvýšená četnost odpovědi při kombinaci přípravku IntronA + ribavirin ve srovnání s přípravkem IntronA samotným, se udržovala u všech podskupin. Relativní prospěch kombinované terapie přípravkem IntronA + ribavirin je zvláště signifikantní u těžce léčitelných podskupin pacientů (genotyp 1 a vysoká virová zátěž) (**tabulka 3**).

Četnost odpovědi v těchto skupinách vzrůstala s ochotou dodržovat léčbu. Nehledě na genotyp, ti pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem a dodržovali ≥ 80 % svoji léčbu, měli vyšší setrvalou odpověď 6 měsíců po roční léčbě než ti pacienti, kteří dodržovali < 80 % svoji léčbu (56 % vs. 32 % ve studii C/I 98-580).

Tabulka 3 Četnost trvalé virologické odpovědi s přípravkem IntronA + ribavirin (jeden rok léčby) podle genotypů a virové zátěže			
HCV genotyp	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Všechny genotypy	16 %	41 %	47 %
Genotyp 1	9 %	29 %	33 %
Genotyp 1 ≤ 2 miliony kopií/ml	25 %	33 %	45 %
Genotyp 1 > 2 miliony kopií/ml	3 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 miliony IU třikrát týdně)

I/R IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) + ribavirin (1 000/1 200 mg/den)

Pacienti s koinfekcí HCV/HIV

Byly provedeny dvě studie u pacientů současně infikovaných HIV a HCV. V obou studiích měli pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin, celkově nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b s ribavirinem. Odpověď na léčbu v obou těchto studiích je uvedena v **tabulce 4**. Studie 1 (RIBAVIC; P01017) byla randomizovaná,

multicentrická studie, do které bylo zařazeno 412 dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří dosud nebyli léčeni a kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a buď užívali pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) plus ribavirin (800 mg/den), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU 3krát týdně) plus ribavirin (800 mg/den) po dobu 48 týdnů s následnou fází sledování po dobu 6 měsíců. Studie 2 (P02080) byla randomizovaná studie prováděná na jednom centru a bylo do ní zařazeno 95 dosud neléčených dospělých pacientů s chronickou hepatitidou C, kteří byli současně infikováni HIV. Pacienti byli randomizováni do skupin a užívali buď pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 µg/týden podle tělesné hmotnosti) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti), nebo přípravek IntronA (3 miliony IU třikrát týdně) plus ribavirin (800 – 1 200 mg/den podle tělesné hmotnosti). Délka léčby byla 48 týdnů s fází sledování trvající 6 měsíců kromě infikovaných pacientů s genotypy 2 nebo 3 a virovou zátěží < 800 000 IU/ml (Amplicor), kteří byli léčeni po dobu 24 týdnů s 6měsíční fází sledování.

Tabulka 4 Trvalá virologická odpověď podle genotypu po léčbě přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem versus pegylovaným interferonem alfa-2b v kombinaci s ribavirinem u pacientů se současnou infekcí HCV/HIV.						
	Studie 1¹			Studie 2²		
	pegylovaný interferon alfa-2b (1,5 µg/kg/týden) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800 mg)	p hodnota ^a	pegylovaný interferon alfa-2b (100 nebo 150 ^c µg/týden) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	IntronA (3 miliony IU TIW) + ribavirin (800-1 200 mg) ^d	p hodnota ^b
Všechny	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotype 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotype 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MIU = miliónů mezinárodních jednotek; TIW = třikrát týdně.

a: p hodnota podle Cochran-Mantelova Haenszelova Chí kvadrát testu.

b: p hodnota podle chí kvadrát testu.

c: subjekty s tělesnou hmotností < 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 100 µg/týden a subjekty s tělesnou hmotností ≥ 75 kg dostávaly pegylovaný interferon alfa-2b v dávce 150 µg/týden.

d: dávkování ribavirinu bylo 800 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 60 kg, 1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností 60 - 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností > 75 kg.

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

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

Pacienti s relapsem

Celkem 345 pacientů s relapsem po interferonu alfa bylo léčeno ve dvou klinických studiích s přípravkem IntronA samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem. Přidání ribavirinu k přípravku IntronA zvýšilo u těchto pacientů účinnost přípravku IntronA používaného samostatně při léčbě hepatitidy C až 10 krát (48,5 % vs. 4,7 %). Toto zvýšení účinnosti zahrnovalo pokles sérového HCV (< 100 kopií/ml dle PCR), zlepšení zánětu jater a normalizace ALT a bylo setrvalé při vyšetření 6 měsíců po ukončení léčby.

Údaje o dlouhodobé účinnosti

1 071 pacientů, kteří podstoupili léčbu v předchozí studii s nepegylovaným interferonem alfa-2b nebo nepegylovaným interferonem alfa-2b/ribavirinem, bylo zařazeno do rozsáhlé studie k vyhodnocení neměnnosti setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posuzení dopadu pokračující virové negativity na klinické parametry. 462 pacientů dokončilo alespoň 5 let

dlouhodobého následného sledování a během této studie nastal relaps pouze u 12 dlouhodobě reagujících pacientů z celkového počtu 492.

Odhad dle Kaplan-Meiera činil u pokračující setrvalé odpovědi delší než 5 let u všech pacientů 97 %, s intervalem spolehlivosti 95 % v úrovni [95 %, 99 %].

Důsledkem SVR po léčbě chronické HCV nepegylovaným interferonem alfa-2b (s ribavirinem nebo bez něj) je dlouhodobá clearance viru, čímž se upraví jaterní infekce a dojde ke klinickému 'zaléčení' chronické HCV. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Chronická hepatitis C u populace dětí a dospívajících

U dětí a dospívajících byly provedeny tři klinické studie; dvě se standardním interferonem a ribavirinem a jedna s pegylovaným interferonem a ribavirinem. Pacienti, kteří dostávali přípravek IntronA plus ribavirin měli nižší pravděpodobnost odpovědi na léčbu než pacienti, kteří dostávali pegylovaný interferon alfa-2b a ribavirin.

Děti a dospívající od 3 do 16 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV RNA (hodnoceno centrální laboratoří za použití výzkumného RT-PCR stanovení) byli zařazeni do dvou multicentrických klinických studií a dostávali přípravek IntronA 3 miliony IU/m² třikrát týdně a ribavirin 15 mg/kg/den po dobu jednoho roku, následováno 6 měsíci sledování po léčbě. Do studie bylo zahrnuto celkem 118 pacientů: 57 % bylo mužského pohlaví, 80 % byli běloši, 78 % genotyp 1, 64 % ≤ 12 let. Zařazená zahrnutá populace se skládala převážně z dětí s mírnou až středně závažnou hepatitidou C. Četnost setrvalé virologické odpovědi v těchto dvou multicentrických studiích byla u dětí a dospívajících podobná jako u dospělých. Vzhledem k nedostatku údajů u dětí se závažnou progresí onemocnění v těchto dvou multicentrických studiích a k potenciálu nežádoucích účinků, je nutné pečlivě zvážit poměr přínosu/rizika kombinace ribavirinu s interferonem alfa-2b u této populace (viz body 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 5**.

Tabulka 5 Trvalá virologická odpověď: děti a dospívající bez předchozí léčby	
	IntronA 3 mil.m.j./m² 3x týdně + ribavirin 15 mg/kg/den
Celková odpověď ^a (n=118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n=92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n=26)	21 (81 %)*

* Počet (%) pacientů

a. Definována jako HCV -RNA pod hranicí detekce s použitím RT-PCR stanovení na konci léčby a během dalšího sledování

Údaje o dlouhodobé účinnosti

Pětileté, dlouhodobé, observační klinické hodnocení následného sledování zahrnovalo 97 pediatrických pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě standardním interferonem v multicentrických studiích. Toto klinické hodnocení ukončilo 70 % (68/97) ze všech zařazených subjektů, ze kterých se setrvalou odpovědí vyznačovalo 75 % (42/56). Cílem této studie bylo každoročně vyhodnotit neměnnost setrvalé virologické odpovědi (sustained virological response, SVR) a posoudit dopad pokračující virologické negativity na klinické parametry pacientů, u kterých po 48týdenní léčbě interferonem alfa-2b a ribavirinem odpověď přetrvávala 24 týdnů. V průběhu dlouhodobého následného sledování po ukončení léčby interferonem alfa-2b a ribavirinem byla setrvalá virologická odpověď u všech pediatrických subjektů, až na jednoho. Kaplan-Meierův odhad pro pokračování setrvalé odpovědi u pediatrických pacientů léčených interferonem alfa-2b a ribavirinem během 5 let je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %]. U 98 % pacientů (51/52) s normálními hladinami ALT ve 24. týdnu následného sledování přetrvávaly tyto normální hladiny ALT i při jejich poslední návštěvě.

SVR po léčbě chronické virové hepatitidy C pomocí nepegylovaného interferonu alfa-2b a ribavirinu vede k dlouhodobému očistění od viru umožňujícím ústup jaterní infekce a klinické „zalečení“ chronické virové hepatitidy C. Není však vyloučen výskyt jaterních příhod u pacientů s cirhózou (včetně karcinomu jater).

Výsledky klinického hodnocení provedeného s pegylovaným interferonem alfa-2b a ribavirinem

V multicentrické studii užívali děti a dospívající ve věku od 3 do 17 let s kompenzovanou chronickou hepatitidou C a měřitelnými hladinami HCV-RNA peginterferon alfa-2b 60 µg/m² jednou za týden plus ribavirin 15 mg/kg/den po dobu 24 nebo 48 týdnů, podle genotypu HCV a vstupní virové nálože. Všichni pacienti byli sledováni po dobu 24 týdnů po léčbě. Léčeno bylo celkem 107 pacientů, ze kterých bylo 52 % dívek, 89 % bělochů, 67 % s genotypem HCV 1 a 63 % ve věku < 12 let. Zařazená populace se skládala převážně z dětí s hepatitidou C mírného až středního stupně. Vzhledem k nedostatku údajů od dětí s těžkou progresí onemocnění a k potenciálu nežádoucích účinků je třeba u této skupiny pacientů pečlivě zvažovat poměr přínosu a rizika kombinace peginterferonu alfa-2b s ribavirinem (viz SPC peginterferonu alfa-2b a ribavirinu bod 4.4). Výsledky studie jsou shrnuty v **tabulce 6**.

Tabulka 6 Frekvence setrvalé virologické odpovědi (n ^{a,b} (%)) u dětí a dospívajících bez předchozí léčby podle genotypu a trvání léčby – všechny subjekty n = 107		
	24 týdnů	48 týdnů
Všechny genotypy	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
Genotyp 1	-	38/72 (53 %)
Genotyp 2	14/15 (93 %)	-
Genotyp 3 ^c	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
Genotyp 4	-	4/5 (80 %)

a: Odpověď na léčbu byla definována jako nedetekovatelná HCV-RNA za 24 týdnů po léčbě, spodní limit detekce = 125 IU/ml.

b: n = počet subjektů s odpovědí/počet subjektů s daným genotypem a přiřazeným trváním léčby

c: Pacienti s genotypem 3 a nízkou virovou náloží (< 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 24 týdnů, zatímco pacienti s genotypem 3 a vysokou virovou náloží (≥ 600 000 IU/ml) měli léčbu užívat po 48 týdnů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku IntronA byla studována u zdravých dobrovolníků po podání jednotlivých dávek 5 milionů IU/m² a 10 milionů IU subkutánně, 5 milionů IU/m² intramuskulárně nebo jako 30 minut trvající intravenózní infuze. Průměrné sérové koncentrace interferonu po subkutánní a intramuskulární injekci byly srovnatelné. Maximálních sérových koncentrací se dosahuje za 3 až 12 hodin po nižší z uvedených dávek a za šest až osm hodin po vyšší z uvedených dávek. Eliminační poločas injekčně podaného interferonu činil přibližně dvě až tři, respektive šest až sedm hodin. Pod úroveň detekce poklesly sérové koncentrace za 16, respektive 24 hodin po podání. Při subkutánní i intramuskulární aplikaci se dosahovalo biologické dostupnosti vyšší než 100 %.

Po intravenózním podání se dosahovalo maximálních sérových koncentrací interferonu (135 – 273 IU/ml) na konci infuze, poté klesaly poněkud rychleji než po subkutánním nebo intramuskulárním podání léčivého přípravku a pod hranici detekce poklesly za čtyři hodiny po infuzi. Eliminační poločas činil přibližně dvě hodiny.

Koncentrace interferonu v moči nebyly detekovatelné po žádném ze tří způsobů aplikace.

Stanovení obsahu neutralizačního faktoru interferonu bylo provedeno ve vzorcích séra pacientů, kteří dostávali přípravek IntronA v monitorovaných klinických studiích. Neutralizační faktory interferonu jsou protilátky, které neutralizují antivirovou aktivitu interferonu. Klinická incidence vývoje faktorů neutralizujících interferon u systémově léčených onkologických pacientů činí 2,9 %, u pacientů s chronickou hepatitidou pak 6,2 %. Detekovatelné titry byly téměř ve všech případech nízké a nebyly

zpravidla spojeny s poklesem odpovědi ani s jakoukoli jinou autoimunitní reakcí. U pacientů s hepatitidou byly titry natolik nízké, že nevedly k žádnému poklesu terapeutické odpovědi.

Populace dětí a dospívajících

Farmakokinetické vlastnosti přípravku IntronA a ribavirinu tobolek podávaných ve více dávkách pediatrickým pacientům s chronickou hepatitidou C ve věku 5 až 16 let jsou shrnuty v **tabulce 7**. Farmakokinetika přípravku IntronA a ribavirinu (s normalizací dávky) je podobná u dospělých i dětí nebo dospívajících.

Tabulka 7 Průměrné (% CV) farmakokinetické parametry pro přípravek IntronA a tobolek ribavirin podávané ve více dávkách dětem nebo dospívajícím s chronickou hepatitidou C		
Parametr	Ribavirin 15 mg/kg/den jako 2 dílčí dávky (n = 17)	IntronA 3 mil.m.j./m ² 3x týdně (n = 54)
T _{max} (hr)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Vypočítaná clearance l/h/kg	0,27 (27)	Nehodnoceno

*AUC₁₂ (ng.h/ml) pro ribavirin; AUC₀₋₂₄ (IU.h/ml) pro přípravek IntronA

Přestup do semenné tekutiny

Byl hodnocen přestup ribavirinu do semenné tekutiny. Koncentrace ribavirinu v semenné tekutině je v porovnání se sérem 2x vyšší. Systémová expozice ribavirinu po pohlavním styku u partnerky léčeného muže byla odhadnuta a zůstává extrémně limitovaná v porovnání s terapeutickou hladinou ribavirinu v plazmě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ačkoli interferony se obecně považují za druhově specifické, byly provedeny studie toxicity u zvířat. Při aplikaci injekcí lidského rekombinantního interferonu alfa-2b po dobu až tří měsíců nebyly pozorovány žádné známky toxicity u myši, potkanů a králíků. Denní dávky 20 x 10⁶ IU/kg/den opicím makaka jávského (*Macaca fascicularis*) po dobu 3 měsíců nezpůsobily výraznou toxicitu. Toxicita u opic byla prokázána po dávce 100 x 10⁶ IU/kg/den, podávané po dobu 3 měsíců.

Ve studiích interferonu u primátů byly pozorovány abnormality menstruačního cyklu (viz bod 4.4).

Výsledky studií reprodukce u experimentálních zvířat ukazují, že u potkanů ani králíků nemělo podávání interferonu alfa-2b teratogenní účinky a neovlivňovalo negativně ani průběh březosti, vývoj plodu nebo reprodukční schopnosti potomků léčených potkanů. Bylo prokázáno, že interferon alfa-2b v dávkách 90krát a 180krát vyšších než doporučená intramuskulární nebo subkutánní dávka 2 miliony IU/m² působí abortivně u opic *Macaca mulatta* (makak rhesus). Potrat byl pozorován u všech dávkovacích skupin (7,5 milionů, 15 milionů a 30 milionů IU/kg) a byl statisticky signifikantní ve srovnání s kontrolou u středních a vysokých dávkových skupin (odpovídajících 90krát a 180krát vyšší dávce než doporučená intramuskulární a subkutánní dávka 2 miliony IU/m²). Je však známo, že vysoké dávky jiných forem interferonů alfa a beta vedou u opic makak rhesus k anovulaci a abortům; tyto účinky jsou závislé na velikosti dávky.

Ve studiích mutagenity prováděných s interferonem alfa-2b nebyly žádné nežádoucí účinky zjištěny.

Přípravek IntronA s ribavirinem

Nebyly provedeny žádné studie sledující u mladých zvířat vliv léčby interferonem alfa-2b na růst, vývoj, sexuální dospívání a chování. Předklinické výsledky juvenilní toxicity prokázaly méně významné, s dávkou související snížení celkového růstu u novorozeneckých potkanů, kterým byl podáván ribavirin (viz bod 5.3 SPC přípravku Rebetol, pokud je přípravek IntronA podáván v kombinaci s ribavirinem).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydrogenfosforečnan sodný
Monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného
Dinatrium-edetát
Chlorid sodný
Metakresol
Polysorbát 80
Voda na injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření injekční lahvičky: Chemická a fyzikální stabilita po otevření byla prokázána pro 28 dní při 2 °C – 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska může být přípravek po otevření uchováván maximálně po dobu 28 dní při 2 °C – 8 °C. Jiný čas a podmínky uchovávání jsou v odpovědnosti pacienta.

Během své doby použitelnosti může být roztok před použitím za účelem transportu uchováván při teplotě do 25 °C po dobu až 7 dnů. V průběhu tohoto období může být přípravek IntronA kdykoli znovu uložen do chladničky. Pokud není přípravek během uvedeného sedmidenního období použit, nelze jej již znovu do chladničky uložit na nové skladovací období a musí být znehodnocen.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání léčivého přípravku, viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

2,5 ml roztoku (odpovídá 25 MIU) je obsaženo ve vícedávkové injekční lahvičce (sklo typ I) se zátkou (halobutylová pryž) v zaklapávací pertli (hliník) s bonnetem (polypropylen).

Přípravek IntronA je dodáván jako:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čisticích tamponů
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 12 čisticích tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čisticích tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 24 čisticích tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček

- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Ne všechny lékové formy a síly jsou vhodné pro některé indikace. Prosím ujistěte se, že jste vybral/a vhodnou lékovou formu a sílu.

Injekční nebo infuzní roztok přípravku IntronA musí být injikován bezprostředně poté, kdy je sterilní injekční stříkačkou z injekční lahvičky natažena odpovídající dávka.

Podrobný návod pro subkutánní použití přípravku je uveden v příbalové informaci (viz „Jak si aplikovat injekci přípravku IntronA“).

Příprava přípravku IntronA pro intravenózní infúzi: Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v normálním fyziologickém roztoku nesmí být nižší než 0,3 milionů IU/ml. Příslušná dávka přípravku IntronA se natahne z injekční(ch) lahvičky (lahviček) a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

Podobně jako všechny ostatní léčivé přípravky pro parenterální aplikaci je třeba také přípravek IntronA, injekční nebo infuzní roztok, před použitím pečlivě vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje pevné částice nebo zabarvení. Roztok má být čirý a bezbarvý.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9. března 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 9. března 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Léčivý přípravek již není registrován

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽI**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Léčivý přípravek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IntronA 3 miliony IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 3 miliony IU interferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80, voda na injekci

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

3 miliony IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka o objemu 1 ml, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů

12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání.

Rozřed'te před intravenózním podáním.

Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/127/011 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku
EU/1/99/127/012 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka o objemu 1 ml,
1 injekční jehla a 1 čisticí tampon
EU/1/99/127/013 6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml,
6 injekčních jehel a 6 čisticích tamponů
EU/1/99/127/014 12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml,
12 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

IntronA 3 miliony

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IntronA 3 miliony IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

3 miliony IU/ 0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IntronA 5 milionů IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 5 milionů IU interferonu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

5 milionů IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka o objemu 1 ml, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů

12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání.

Rozřed'te před intravenózním podáním.

Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/127/015 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku
EU/1/99/127/016 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka o objemu 1 ml,
1 injekční jehla a 1 čistící tampon
EU/1/99/127/017 6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml,
6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
EU/1/99/127/018 12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml,
12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

IntronA 5 MIU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IntronA 5 milionů IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEPO POČET

5 milionů IU/0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IntronA 10 milionů IU/ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b v 1 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 milionů IU/ml injekční nebo infuzní roztok

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku

1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka o objemu 2 ml, 1 injekční jehla a 1 čistící tampon

6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček o objemu 2 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů

12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček o objemu 2 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání.

Rozřed'te před intravenózním podáním.

Před použitím si přečt'ete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Po odebrání dávky musí být zbylý roztok znehodnocen.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/127/019 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku
EU/1/99/127/020 1 injekční lahvička obsahující 1 dávku, 1 injekční stříkačka o objemu 2 ml,
1 injekční jehla a 1 čisticí tampon
EU/1/99/127/021 6 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 6 injekčních stříkaček o objemu 2 ml,
6 injekčních jehel a 6 čisticích tamponů
EU/1/99/127/022 12 injekčních lahviček obsahujících 1 dávku, 12 injekčních stříkaček o objemu 2 ml,
12 injekčních jehel a 12 čisticích tamponů

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

IntronA 10 MIU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IntronA 10 milionů IU/ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

10 milionů IU/ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IntronA 18 milionů IU/3 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 18 milionů IU interferonu alfa-2b ve 3 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

18 milionů IU/3 ml injekční nebo infuzní roztok

1 vícedávková injekční lahvička

1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a

12 čistících tamponů

1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů

2 vícedávkové injekční lahvičky

2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a

24 čistících tamponů

2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů

12 vícedávkových injekčních lahviček

12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čistících tamponů

12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání.

Rozřeďte před intravenózním podáním.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/127/023 1 vícedávková injekční lahvička
EU/1/99/127/024 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
EU/1/99/127/045 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů
EU/1/99/127/025 2 vícedávkové injekční lahvičky
EU/1/99/127/041 2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
EU/1/99/127/046 2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů
EU/1/99/127/026 12 vícedávkových injekčních lahviček
EU/1/99/127/042 12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čistících tamponů
EU/1/99/127/047 12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

IntronA 18 MIU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IntronA 18 milionů IU/3 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

18 milionů IU/3 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Vnější krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje 25 milionů IU interferonu alfa-2b ve 2,5 ml roztoku.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: bezvodý hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

25 milionů IU/2,5 ml injekční nebo infuzní roztok

1 vícedávková injekční lahvička

1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a

12 čisticích tamponů

1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čisticích tamponů

1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 12 čisticích tamponů

2 vícedávkové injekční lahvičky

2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čisticích tamponů

2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čisticích tamponů

2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 24 čisticích tamponů

12 vícedávkových injekčních lahviček

12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čisticích tamponů

12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čisticích tamponů

12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 144 čisticích tamponů

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Subkutánní nebo intravenózní podání.

Rozřeďte před intravenózním podáním.

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ
--

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ
--

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ
--

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ
--

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI
--

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/127/027 1 vícedávková injekční lahvička
EU/1/99/127/028 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
EU/1/99/127/048 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů
EU/1/99/127/051 1 vícedávková injekční lahvička, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů
EU/1/99/127/029 2 vícedávkové injekční lahvičky
EU/1/99/127/043 2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
EU/1/99/127/049 2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů
EU/1/99/127/052 2 vícedávkové injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů
EU/1/99/127/030 12 vícedávkových injekčních lahviček
EU/1/99/127/044 12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čistících tamponů
EU/1/99/127/050 12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů
EU/1/99/127/053 12 vícedávkových injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

IntronA 25 MIU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC
SN
NN

Léčivý přípravek již není registrován

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**Štítek injekční lahvičky****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekční nebo infuzní roztok
interferonum alfa-2b
s.c./i.v.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ**3. POUŽITELNOST**

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

25 milionů IU/2,5 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Léčivý přípravek již není registrován

Příbalová informace: informace pro pacienta

IntronA 3 miliony IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat
3. Jak se přípravek IntronA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IntronA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá

Přípravek IntronA (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními.

Přípravek IntronA se používá u dospělých pacientů k léčbě některých onemocnění, která postihují krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny nebo kůži a mohou se šířit dále do organismu. Jsou to trichocelulární leukémie, chronická myeloidní leukémie, mnohočetný myelom, folikulární lymfom, karcinoidní tumory a maligní melanom.

Přípravek IntronA se používá též u dospělých pacientů k léčbě virových infekcí jater - chronické hepatitidy B a C.

Přípravek IntronA se používá v kombinaci s ribavirinem u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat

Nepoužívejte přípravek IntronA

- jestliže jste alergický(á) na interferon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte-li závažné srdeční onemocnění;
- máte-li nedostatečnou funkci ledvin nebo jater;
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater;
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu);
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče);
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí);
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat;
- jste-li léčen(a) telbivudinem (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).

Děti a dospívající:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IntronA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- jestliže se léčíte s duševním onemocněním nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo sebevražedného nebo vražedného chování (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz bod „Nepoužívejte přípravek IntronA“).
- jestliže máte cirhózu nebo jiné problémy s játry (jiné než hepatitidu B nebo C).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu používání přípravku IntronA zhoršit.
- jestliže používáte přípravek IntronA, můžete být přechodně vystaven(a) vyššímu riziku infekcí. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- jestliže zaznamenáte nezvyklé krvácení nebo zhmoždění, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s Vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat či jste měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost, bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, nebo jste v minulosti zneužíval(a) látky (např. alkohol nebo drogy).

Informujte určité svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu shosaikoto.

Další léčivé přípravky a přípravek IntronA

Přípravek IntronA zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém, což může způsobovat ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když používáte přípravek IntronA.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku IntronA s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy

z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (pozorně si přečtete též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Užíváte-li telbivudin s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko rozvoje periferní neuropatie (snížená citlivost, pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek IntronA s jídlem, pitím a alkoholem

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech spontánní potrat. Jeho účinky na těhotenství u člověka nejsou známy.

Máte-li předepsán přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách přijmout zvláštní opatření, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vyvarujte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy nebo Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte přípravek IntronA. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek **IntronA** obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IntronA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař předepsal přípravek IntronA výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku IntronA podle Vašich individuálních potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek IntronA sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a dospívající* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím, přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Trichocelulární leukémie: 2 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická myeloidní leukémie: 4 – 5 milionů IU/m² denně podaná subkutánně (pod kůží).

Mnohočetný myelom: 3 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Folikulární lymfom: adjuvantní léčba k chemoterapii, 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Karcinoidní tumor: 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Maligní melanom, indukční léčba: 20 milionů IU/m² intravenózně, podaná denně 5 dní v týdnu po dobu 4 týdnů. Udržovací léčba: 10 milionů IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. cytarabinem, ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek IntronA v kombinaci s jinými léky, prosím, přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku IntronA je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Přípravek IntronA je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz bod „JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA“ na konci příbalové informace).

Intravenózní infuze:

Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v roztoku chloridu sodného nesmí být nižší než 0,3 miliony IU/ml. Požadovaná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční lahvičky a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku IntronA. Přípravek IntronA je podáván buď denně (5 nebo 7 krát týdně), nebo třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy používejte přípravek IntronA přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a používejte přípravek IntronA tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IntronA, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IntronA

Pokud si přípravek IntronA aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které používá přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte injekci tohoto přípravku každý den a náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při používání samotného přípravku IntronA nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech lidé pomýšleli na ohrožení života druhých lidí, měli sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známým depresí nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku depresí, pokud jsou léčeny přípravkem IntronA a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit depresí nebo pocit, že by chtěli ublížit sobě nebo druhým.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem některé děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 10 - 12 let po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem IntronA a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek IntronA. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo

zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích. Byl hlášen středně závažný a obvykle vratný pokles u všech tří druhů krevních částic – bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Na začátku léčby přípravkem IntronA se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ třesavkou. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Možné nežádoucí účinky vyjmenované níže jsou seřazeny podle četnosti výskytu:

Velmi časté	(postihnou více než 1 pacienta z 10)
Časté	(postihnou 1 až 10 pacientů ze 100)
Méně časté	(postihnou 1 až 10 pacientů z 1 000)
Vzácné	(postihnou 1 až 10 pacientů z 10 000)
Velmi vzácné	(postihnou méně než 1 pacienta z 10 000)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalenou rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky:

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), průjem, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměšičnost, problém s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

bakteriální infekce, pocit mravenčení a perikarditida (zánět osrdečníku).

Vzácně hlášené nežádoucí účinky:

pneumonie.

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky:

nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (cévní mozkové příhody). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Byly hlášeny poruchy zubů a parodontu (postihující dásně), změna barvy jazyka, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa. U přípravku IntronA byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu), myšlenek na ohrožení života druhých lidí, mánie (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení), městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), plicní fibróza (zjizvení plic) a reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem IntronA, obvykle během několika měsíců.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IntronA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku IntronA.

Veškerý nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IntronA obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b. Jedna injekční lahvička obsahuje 3 miliony IU v 0,5 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek IntronA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IntronA je ve formě injekčního nebo infuzního roztoku.
Sklenná injekční lahvička obsahuje čirý a bezbarvý roztok.

Přípravek IntronA je k dispozici ve čtyřech různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 1 injekční stříkačku o objemu 1 ml, 1 injekční jehlu a 1 čistící tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

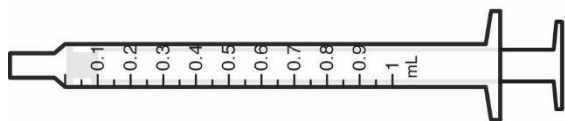
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Léčivý přípravek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nenasazenou jehlou



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- injekční stříkačku (např. o objemu 1 ml);
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 palce]);
- čisticí tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasadte ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svařem: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený/á, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby.

Příbalová informace: informace pro pacienta

IntronA 5 milionů IU/0,5 ml injekční nebo infuzní roztok interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat
3. Jak se přípravek IntronA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IntronA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá

Přípravek IntronA (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními.

Přípravek IntronA se používá u dospělých pacientů k léčbě některých onemocnění, která postihují krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny nebo kůži a mohou se šířit dále do organismu. Jsou to trichocelulární leukémie, chronická myeloidní leukémie, mnohočetný myelom, folikulární lymfom, karcinoidní tumory a maligní melanom.

Přípravek IntronA se používá též u dospělých pacientů k léčbě virových infekcí jater - chronické hepatitidy B a C.

Přípravek IntronA se používá v kombinaci s ribavirinem u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat

Nepoužívejte přípravek IntronA

- jestliže jste alergický(á) na interferon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte-li závažné srdeční onemocnění;
- máte-li nedostatečnou funkci ledvin nebo jater;
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater;
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu);
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče);
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat;
- jste-li léčen(a) telbivudinem (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).

Děti a dospívající:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IntronA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- jestliže se léčíte s duševním onemocněním nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo sebevražedného nebo vražedného chování (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz bod „Nepoužívejte přípravek IntronA“).
- jestliže máte cirhózu nebo jiné problémy s játry (jiné než hepatitidu B nebo C).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu používání přípravku IntronA zhoršit.
- jestliže používáte přípravek IntronA, můžete být přechodně vystaven(a) vyššímu riziku infekcí. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- jestliže zaznamenáte nezvyklé krvácení nebo zhmoždění, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s Vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat či jste měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost, bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, nebo jste v minulosti zneužíval(a) látky (např. alkohol nebo drogy).

Informujte určité svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu shosaikoto.

Další léčivé přípravky a IntronA

Přípravek IntronA zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém, což může způsobovat ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když používáte přípravek IntronA.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku IntronA s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy

z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (pozorně si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Užíváte-li telbivudin s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko rozvoje periferní neuropatie (snížená citlivost, pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek IntronA s jídlem, pitím a alkoholem

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech spontánní potrat. Jeho účinky na těhotenství u člověka nejsou známy.

Máte-li předepsán přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách přijmout zvláštní opatření, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vyvarujte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy nebo Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte přípravek IntronA. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek **IntronA** obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 0,5 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IntronA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař předepsal přípravek IntronA výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku IntronA podle Vašich individuálních potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek IntronA sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a dospívající* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím, přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Trichocelulární leukémie: 2 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická myeloidní leukémie: 4 – 5 milionů IU/m² denně podaná subkutánně (pod kůží).

Mnohočetný myelom: 3 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Folikulární lymfom: adjuvantní léčba k chemoterapii, 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Karcinoidní tumor: 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Maligní melanom, indukční léčba: 20 milionů IU/m² intravenózně, podaná denně 5 dní v týdnu po dobu 4 týdnů. Udržovací léčba: 10 milionů IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. cytarabinem, ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek IntronA v kombinaci s jinými léky, prosím, přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku IntronA je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Přípravek IntronA je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz bod „JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA“ na konci příbalové informace).

Intravenózní infuze:

Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v roztoku chloridu sodného nesmí být nižší než 0,3 miliony IU/ml. Požadovaná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční lahvičky a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku IntronA. Přípravek IntronA je podáván buď denně (5 nebo 7 krát týdně), nebo třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy používejte přípravek IntronA přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a používejte přípravek IntronA tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IntronA, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IntronA

Pokud si přípravek IntronA aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které používá přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte injekci tohoto přípravku každý den a náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při používání samotného přípravku IntronA nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech lidé pomýšleli na ohrožení života druhých lidí, měli sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známým deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem IntronA a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že by chtěli ublížit sobě nebo druhým.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem některé děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 10 - 12 lety po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem IntronA a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek IntronA. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo

zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích. Byl hlášen středně závažný a obvykle vratný pokles u všech tří druhů krevních částic – bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Na začátku léčby přípravkem IntronA se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ třesavkou. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Možné nežádoucí účinky vyjmenované níže jsou seřazeny podle četnosti výskytu:

Velmi časté	(postihnou více než 1 pacienta z 10)
Časté	(postihnou 1 až 10 pacientů ze 100)
Méně časté	(postihnou 1 až 10 pacientů z 1 000)
Vzácné	(postihnou 1 až 10 pacientů z 10 000)
Velmi vzácné	(postihnou méně než 1 pacienta z 10 000)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalenou rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky:

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), průjem, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměšičnost, problém s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

bakteriální infekce, pocit mravenčení a perikarditida (zánět osrdečníku).

Vzácně hlášené nežádoucí účinky:

pneumonie.

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky:

nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (cévní mozkové příhody). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Byly hlášeny poruchy zubů a parodontu (postihující dásně), změna barvy jazyka, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa. U přípravku IntronA byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu), myšlenek na ohrožení života druhých lidí, mánie (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení), městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), plicní fibróza (zjizvení plic) a reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem IntronA, obvykle během několika měsíců.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IntronA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku IntronA.

Veškerý nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IntronA obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b. Jedna injekční lahvička obsahuje 5 milionů IU v 0,5 ml roztoku
- Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek IntronA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IntronA je ve formě injekčního nebo infuzního roztoku.
Sklenná injekční lahvička obsahuje čirý a bezbarvý roztok.

Přípravek IntronA je k dispozici ve čtyřech různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 1 injekční stříkačku o objemu 1 ml, 1 injekční jehlu a 1 čistící tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

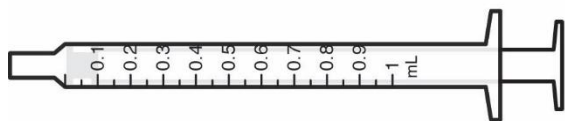
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Léčivý přípravek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nenasazenou jehlou



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- injekční stříkačku (např. o objemu 1 ml);
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 palce]);
- čisticí tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasadte ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svařem: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený/á, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby.

Příbalová informace: informace pro pacienta

IntronA 10 milionů IU/ml injekční nebo infuzní roztok interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat
3. Jak se přípravek IntronA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IntronA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá

Přípravek IntronA (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními.

Přípravek IntronA se používá u dospělých pacientů k léčbě některých onemocnění, která postihují krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny nebo kůži a mohou se šířit dále do organismu. Jsou to trichocelulární leukémie, chronická myeloidní leukémie, mnohočetný myelom, folikulární lymfom, karcinoidní tumory a maligní melanom.

Přípravek IntronA se používá též u dospělých pacientů k léčbě virových infekcí jater - chronické hepatitidy B a C.

Přípravek IntronA se používá v kombinaci s ribavirinem u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat

Nepoužívejte přípravek IntronA

- jestliže jste alergický(á) na interferon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte-li závažné srdeční onemocnění;
- máte-li nedostatečnou funkci ledvin nebo jater;
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater;
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu);
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče);
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat;
- jste-li léčen(a) telbivudinem (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).

Děti a dospívající:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IntronA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- jestliže se léčíte s duševním onemocněním nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo sebevražedného nebo vražedného chování (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz bod „Nepoužívejte přípravek IntronA“).
- jestliže máte cirhózu nebo jiné problémy s játry (jiné než hepatitidu B nebo C).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu používání přípravku IntronA zhoršit.
- jestliže používáte přípravek IntronA, můžete být přechodně vystaven(a) vyššímu riziku infekcí. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- jestliže zaznamenáte nezvyklé krvácení nebo zhmoždění, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s Vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat či jste měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, nebo jste v minulosti zneužíval(a) látky (např. alkohol nebo drogy).

Informujte určité svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu shosaikoto.

Další léčivé přípravky a přípravek IntronA

Přípravek IntronA zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém, což může způsobovat ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když používáte přípravek IntronA.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku IntronA s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto

stavů (pozorně si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Užíváte-li telbivudin s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko rozvoje periferní neuropatie (snížená citlivost, pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek IntronA s jídlem, pitím a alkoholem

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech spontánní potrat. Jeho účinky na těhotenství u člověka nejsou známy.

Máte-li předepsán přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách přijmout zvláštní opatření, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vyvarujte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy nebo Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte přípravek IntronA. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek **IntronA** obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 1 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IntronA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař předepsal přípravek IntronA výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku IntronA podle Vašich individuálních potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek IntronA sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a dospívající* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím, přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Trichocelulární leukémie: 2 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická myeloidní leukémie: 4 – 5 milionů IU/m² denně podaná subkutánně (pod kůží).

Mnohočetný myelom: 3 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Folikulární lymfom: adjuvantní léčba k chemoterapii, 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Karcinoidní tumor: 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Maligní melanom, indukční léčba: 20 milionů IU/m² intravenózně, podaná denně 5 dní v týdnu po dobu 4 týdnů. Udržovací léčba: 10 milionů IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. cytarabinem, ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek IntronA v kombinaci s jinými léky, prosím, přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku IntronA je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Přípravek IntronA je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz bod „JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA“ na konci příbalové informace).

Intravenózní infuze:

Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v roztoku chloridu sodného nesmí být nižší než 0,3 miliony IU/ml. Požadovaná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční lahvičky a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku IntronA. Přípravek IntronA je podáván buď denně (5 nebo 7 krát týdně), nebo třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy používejte přípravek IntronA přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a používejte přípravek IntronA tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IntronA, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IntronA

Pokud si přípravek IntronA aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které používá přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte injekci tohoto přípravku každý den a náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při používání samotného přípravku IntronA nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech lidé pomýšleli na ohrožení života druhých lidí, měli sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změnil Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeni přípravkem IntronA a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že by chtěli ublížit sobě nebo druhým.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem některé děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 10 - 12 roků po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušete léčbu přípravkem IntronA a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek IntronA. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích. Byl hlášen středně závažný a obvykle vratný pokles u všech tří druhů krevních částic – bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Na začátku léčby přípravkem IntronA se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ třesavkou. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Možné nežádoucí účinky vyjmenované níže jsou seřazeny podle četnosti výskytu:

Velmi časté	(postihnou více než 1 pacienta z 10)
Časté	(postihnou 1 až 10 pacientů ze 100)
Méně časté	(postihnou 1 až 10 pacientů z 1 000)
Vzácné	(postihnou 1 až 10 pacientů z 10 000)
Velmi vzácné	(postihnou méně než 1 pacienta z 10 000)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalenou rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky:

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), průjem, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměšičnost, problém s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

bakteriální infekce, pocit mravenčení a perikarditida (zánět osrdečníku).

Vzácně hlášené nežádoucí účinky:

pneumonie.

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky:

nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(cévní mozkové příhody). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Byly hlášeny poruchy zubů a parodontu (postihující dásně), změna barvy jazyka, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku IntronA byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu), myšlenek na ohrožení života druhých lidí, mánie (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení), městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), plicní fibróza (zjizvení plic) a reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem IntronA, obvykle během několika měsíců.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IntronA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespoteřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku IntronA.

Veškerý nepoužitý přípravek musí být po odebrání dávky zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IntronA obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b. Jedna injekční lahvička obsahuje 10 milionů IU v 1 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.

Jak přípravek IntronA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IntronA je ve formě injekčního nebo infuzního roztoku.
Sklenná injekční lahvička obsahuje čirý a bezbarvý roztok.

Přípravek IntronA je k dispozici ve čtyřech různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 1 injekční stříkačku o objemu 2 ml, 1 injekční jehlu a 1 čistící tampon
- Balení obsahující 6 injekčních lahviček, 6 injekčních stříkaček o objemu 2 ml, 6 injekčních jehel a 6 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 12 injekčních stříkaček o objemu 2 ml, 12 injekčních jehel a 12 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Léčivý přípravek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- injekční stříkačku o objemu 2 ml;
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 palce]);
- čistící tampon.

Pěčlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt lahvičky. Čistícím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasad'te ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce. Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svalem: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený/á, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby.

Příbalová informace: informace pro pacienta

IntronA 18 milionů IU/3 ml injekční nebo infuzní roztok interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat
3. Jak se přípravek IntronA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IntronA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá

Přípravek IntronA (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními.

Přípravek IntronA se používá u dospělých pacientů k léčbě některých onemocnění, která postihují krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny nebo kůži a mohou se šířit dále do organismu. Jsou to trichocelulární leukémie, chronická myeloidní leukémie, mnohočetný myelom, folikulární lymfom, karcinoidní tumory a maligní melanom.

Přípravek IntronA se používá též u dospělých pacientů k léčbě virových infekcí jater - chronické hepatitidy B a C.

Přípravek IntronA se používá v kombinaci s ribavirinem u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat

Nepoužívejte přípravek IntronA

- jestliže jste alergický(á) na interferon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte-li závažné srdeční onemocnění;
- máte-li nedostatečnou funkci ledvin nebo jater;
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater;
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu);
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče);
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí);
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat;
- jste-li léčen(a) telbivudinem (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).

Děti a dospívající:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IntronA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- jestliže se léčíte s duševním onemocněním nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo sebevražedného nebo vražedného chování (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz bod „Nepoužívejte přípravek IntronA“).
- jestliže máte cirhózu nebo jiné problémy s játry (jiné než hepatitidu B nebo C).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu používání přípravku IntronA zhoršit.
- jestliže používáte přípravek IntronA, můžete být přechodně vystaven(a) vyššímu riziku infekcí. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- jestliže zaznamenáte nezvyklé krvácení nebo zhmoždění, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s Vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat či jste měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost, bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, nebo jste v minulosti zneužíval(a) látky (např. alkohol nebo drogy).

Informujte určité svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu shosaikoto.

Další léčivé přípravky a přípravek IntronA

Přípravek IntronA zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém, což může způsobovat ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když používáte přípravek IntronA.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku IntronA s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy

z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto stavů (pozorně si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Užíváte-li telbivudin s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko rozvoje periferní neuropatie (snížená citlivost, pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek IntronA s jídlem, pitím a alkoholem

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech spontánní potrat. Jeho účinky na těhotenství u člověka nejsou známy.

Máte-li předepsán přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách přijmout zvláštní opatření, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vyvarujte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy nebo Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte přípravek IntronA. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neřídte dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek **IntronA** obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 3 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IntronA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař předepsal přípravek IntronA výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku IntronA podle Vašich individuálních potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek IntronA sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a dospívající* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím, přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Trichocelulární leukémie: 2 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická myeloidní leukémie: 4 – 5 milionů IU/m² denně podaná subkutánně (pod kůží).

Mnohočetný myelom: 3 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Folikulární lymfom: adjuvantní léčba k chemoterapii, 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Karcinoidní tumor: 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Maligní melanom, indukční léčba: 20 milionů IU/m² intravenózně, podaná denně 5 dní v týdnu po dobu 4 týdnů. Udržovací léčba: 10 milionů IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. cytarabinem, ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek IntronA v kombinaci s jinými léky, prosím, přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku IntronA je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Přípravek IntronA je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz bod „JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA“ na konci příbalové informace).

Intravenózní infuze:

Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v roztoku chloridu sodného nesmí být nižší než 0,3 miliony IU/ml. Požadovaná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční lahvičky a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku IntronA. Přípravek IntronA je podáván buď denně (5 nebo 7 krát týdně), nebo třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy používejte přípravek IntronA přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a používejte přípravek IntronA tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IntronA, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IntronA

Pokud si přípravek IntronA aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které používá přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte injekci tohoto přípravku každý den a náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při používání samotného přípravku IntronA nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech lidé pomýšleli na ohrožení života druhých lidí, měli sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změní Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známým deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem IntronA a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že by chtěli ublížit sobě nebo druhým.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem některé děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 10 - 12 roků po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušte léčbu přípravkem IntronA a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek IntronA. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby,

bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabraňují infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích. Byl hlášen středně závažný a obvykle vratný pokles u všech tří druhů krevních částic – bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Na začátku léčby přípravkem IntronA se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ třesavkou. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Možné nežádoucí účinky vyjmenované níže jsou seřazeny podle četnosti výskytu:

Velmi časté	(postihnou více než 1 pacienta z 10)
Časté	(postihnou 1 až 10 pacientů ze 100)
Méně časté	(postihnou 1 až 10 pacientů z 1 000)
Vzácné	(postihnou 1 až 10 pacientů z 10 000)
Velmi vzácné	(postihnou méně než 1 pacienta z 10 000)
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit)

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalenou rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky:

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), průjem, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměstčenost, problém s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýčání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

bakteriální infekce, pocit mravenčení a perikarditida (zánět osrdečníku).

Vzácně hlášené nežádoucí účinky:

pneumonie.

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky:

nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice (cévní mozkové příhody). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Byly hlášeny poruchy zubů a parodontu (postihující dásně), změna barvy jazyka, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa. U přípravku IntronA byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu), myšlenek na ohrožení života druhých lidí, mánie (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení), městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), plicní fibróza (zjizvení plic) a reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem IntronA, obvykle během několika měsíců.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IntronA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Po otevření může být přípravek uchováván maximálně 28 dnů při 2 °C – 8 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku IntronA.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IntronA obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b. Jedna injekční lahvička obsahuje 18 milionů IU v 3 ml roztoku.

- Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.
- Jeden ml roztoku obsahuje 6 milionů IU interferonu alfa-2b.

Jak přípravek IntronA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IntronA je ve formě injekčního nebo infuzního roztoku.
Sklenná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvý roztok.

Přípravek IntronA je dostupný v devíti různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

Belgique/België/Belgien

MSD BelgiumL
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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

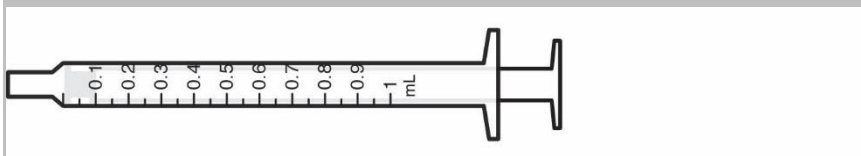
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Léčivý přípravek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nenasazenou jehlou



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- injekční stříkačku (např. o objemu 1 ml);
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 palce]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čistícím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasadte ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatahňte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Objem (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku IntronA 18 milionů IU/3 ml injekčního nebo infuzního roztoku
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Znovu nasadíte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte, má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

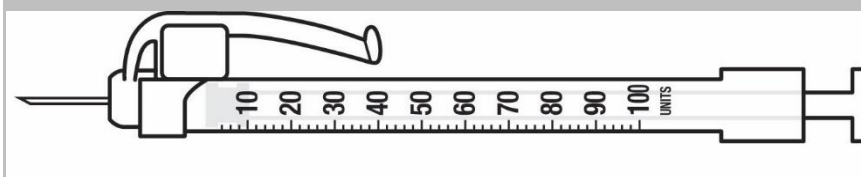
Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svalem: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený/á, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nasazenou jehlou a chráničem jehly



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Pozorně si je, prosím, přečtěte a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci přípravku IntronA provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- 1ml injekční stříkačku s nasazenou jehlou a chráničem jehly (injekční stříkačka BD SafetyGlide);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čistícím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

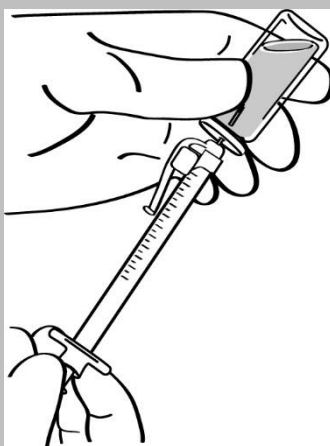
Vyjměte stříkačku z ochranného obalu. Otáčejte chráničem jehly tak, abyste zorientoval(a) zkosení jehly nebo mohl(a) číst stupnici.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem (Obrázek A).



Obrázek A

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Objem (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku IntronA 18 milionů IU/3 ml injekčního nebo infuzního roztoku
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

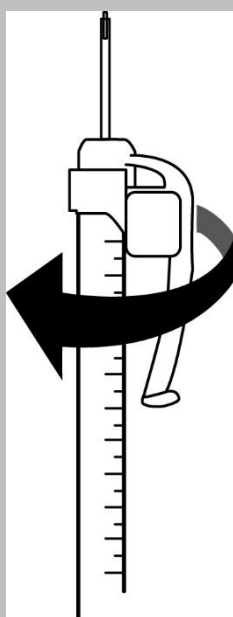
Znovu nasadíte kryt jehly a položíte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok pokojovou teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

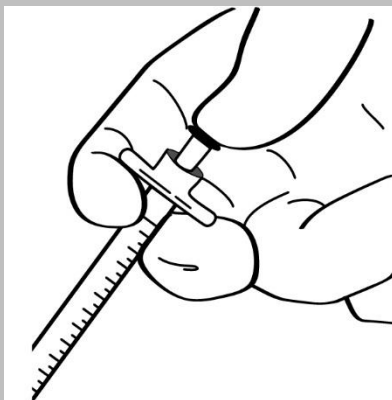
Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svalu: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený(á), používejte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Místo injekce pokaždé střídejte.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Pro pohodlí pacienta lze chráničem jehly otáčet, což usnadňuje aplikaci (Obrázek B).



Obrázek B

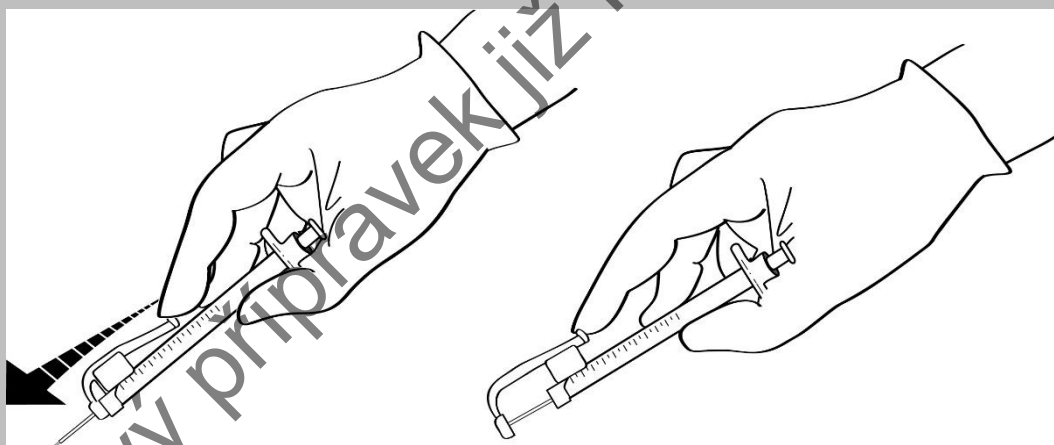
Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° do 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů (Obrázek C).



Obrázek C

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být zlikvidovány. Po vytažení z místa injekce aktivujte bezpečnostní mechanismus injekční stříkačky tím, že páčku posunete zcela dopředu až zakryje špičku jehly (Obrázek D). Vizuálně zkontrolujte, zda je páčka zcela vysunuta a špička jehly zakryta. Pokud se Vám aktivace nepodaří, ihned injekční stříkačku zlikvidujte do schválené nádoby na ostré předměty. Stříkačku s nasazenou jehlou bezpečně zlikvidujte do uzařené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.



Obrázek D

Autorizovaný zástupce:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgie

Příbalová informace: informace pro pacienta

IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekční nebo infuzní roztok interferonum alfa-2b

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat
3. Jak se přípravek IntronA používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek IntronA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek IntronA a k čemu se používá

Přípravek IntronA (interferon alfa-2b) modifikuje reakci imunitního systému a napomáhá ke zvýšení obranyschopnosti před infekcemi a jinými závažnými onemocněními.

Přípravek IntronA se používá u dospělých pacientů k léčbě některých onemocnění, která postihují krev, kostní dřeň, lymfatické uzliny nebo kůži a mohou se šířit dále do organismu. Jsou to trichocelulární leukémie, chronická myeloidní leukémie, mnohočetný myelom, folikulární lymfom, karcinoidní tumory a maligní melanom.

Přípravek IntronA se používá též u dospělých pacientů k léčbě virových infekcí jater - chronické hepatitidy B a C.

Přípravek IntronA se používá v kombinaci s ribavirinem u dětí ve věku 3 let a starších a dospívajících s dříve neléčenou chronickou hepatitidou C.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek IntronA používat

Nepoužívejte přípravek IntronA

- jestliže jste alergický(á) na interferon nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- máte-li závažné srdeční onemocnění;
- máte-li nedostatečnou funkci ledvin nebo jater;
- máte-li pokročilou nekontrolovatelnou (dekompenzovanou) chorobu jater;
- máte-li hepatitidu a užívali jste nedávno léky potlačující imunitní systém (s výjimkou krátkodobého podávání léků typu kortisonu);
- pokud jste měl(a) v minulosti záchvaty (křeče);
- pokud jste měl(a) v minulosti autoimunitní chorobu nebo Vám byl transplantován orgán a užíváte léky potlačující imunitní systém (imunitní systém Vám pomáhá chránit se před infekcí).
- máte-li onemocnění štítné žlázy, které nelze dobře kontrolovat;
- jste-li léčen(a) telbivudinem (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).

Děti a dospívající:

- máte-li závažné nervové nebo psychické problémy, jako je těžká deprese nebo sebevražedné myšlenky.

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku IntronA se poradte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou

- jestliže jste těhotná nebo plánujete těhotenství (viz bod „Těhotenství, kojení a plodnost“).
- jestliže se léčíte s duševním onemocněním nebo jste v minulosti byl(a) léčen(a) s jakoukoli jinou nervovou nebo duševní poruchou, včetně deprese (jako jsou pocity smutku, sklíčenosti) nebo sebevražedného nebo vražedného chování (viz bod 4 „Možné nežádoucí účinky“). Použití interferonu alfa-2b u dětí a dospívajících s výskytem závažných psychiatrických onemocnění v přítomnosti či minulosti je kontraindikováno (viz bod „Nepoužívejte přípravek IntronA“).
- jestliže máte cirhózu nebo jiné problémy s játry (jiné než hepatitidu B nebo C).
- když trpíte lupénkou, může se toto onemocnění v průběhu používání přípravku IntronA zhoršit.
- jestliže používáte přípravek IntronA, můžete být přechodně vystaven(a) vyššímu riziku infekcí. Upozorněte okamžitě svého lékaře, jestli si myslíte, že máte infekci.
- když se u Vás objeví příznaky nachlazení nebo jiného respiračního onemocnění, jako je horečka, kašel nebo potíže s dechem, informujte svého lékaře.
- jestliže zaznamenáte nezvyklé krvácení nebo zhmoždění, vyhledejte ihned lékaře.
- když se u Vás během léčby rozvinou příznaky závažné alergické reakce (jako jsou dýchací potíže, pískoty nebo kopřivka), vyhledejte neprodleně lékařskou pomoc.
- když jste také léčení na HIV (viz bod „Další léčivé přípravky a přípravek IntronA“).
- jestliže v současné době máte nebo jste měl(a) infekci způsobenou virem hepatitidy B, Váš lékař Vás může chtít podrobněji sledovat.
- pokud máte transplantovaný orgán, ledvinu nebo játra, léčba interferonem může zvýšit riziko jeho odmítnutí. Určitě toto diskutujte s Vaším lékařem.

U pacientů dostávajících kombinovanou terapii přípravku IntronA s ribavirinem bylo hlášeno poškození zubů a dásní, které může vést až ke ztrátě zubů. Navíc během dlouhodobé léčby kombinací přípravku IntronA s ribavirinem by mohla suchost ústní dutiny způsobit poškození zubů a sliznic dutiny ústní. Měl(a) byste si důkladně dvakrát denně čistit zuby a chodit na pravidelné zubní prohlídky. U některých pacientů může dojít i ke zvracení. Pokud se u Vás tato reakce objeví, důkladně si poté vypláchněte ústa.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy prodělal(a) srdeční záchvat či jste měl(a) jiné srdeční potíže; pokud jste někdy měl(a) poruchy dýchání nebo zánět plic (pneumonii), problémy se srážlivostí krve, s funkcí jater, štítné žlázy, cukrovkou nebo vysokým nebo nízkým krevním tlakem.

Informujte svého lékaře, pokud jste někdy byl(a) léčen(a) na stavy deprese či jiné psychiatrické poruchy; zmatenost; bezvědomí; sebevražedné myšlenky nebo pokus o sebevraždu, nebo jste v minulosti zneužíval(a) látky (např. drogy nebo alkohol).

Informujte určité svého lékaře, pokud užíváte čínský přípravek rostlinného původu shosaikoto.

Další léčivé přípravky a přípravek IntronA

Přípravek IntronA zvyšuje účinek látek, které tlumí Váš nervový systém, což může způsobovat ospalost. Proto konzultujte se svým lékařem nebo lékárníkem užívání alkoholických nápojů, léků na spaní, léků s uklidňujícím účinkem (sedativ) nebo velmi silných léků proti bolesti.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte theofylin nebo aminofylin na astma a o všech dalších lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu, protože dávkování některých léků asi bude muset být upraveno, když používáte přípravek IntronA.

Pacienti, kteří také mají HIV infekci: Acidóza z nahromadění kyseliny mléčné a zhoršení jaterních funkcí jsou vedlejší účinky spojené s vysoce aktivní anti-retrovirovou terapií (HAART) při léčbě HIV. Jestliže dostáváte HAART, přidání přípravku IntronA s ribavirinem může zvýšit riziko acidózy z nahromadění kyseliny mléčné a selhání jater. Váš lékař bude sledovat známky a příznaky těchto

stavů (pozorně si přečtěte též příbalovou informaci ribavirinu). Navíc by mohlo být u pacientů léčených kombinovanou terapií přípravku IntronA s ribavirinem a zidovudinem zvýšeno riziko rozvoje anémie (nízký počet červených krvinek).

Užíváte-li telbivudin s pegylovaným interferonem alfa-2a nebo jakýmkoliv typem injekčního interferonového přípravku, je u Vás vyšší riziko rozvoje periferní neuropatie (snížená citlivost, pocit brnění a/nebo pálení rukou a/nebo nohou). Tyto příhody mohou mít také těžší průběh. Z tohoto důvodu je kombinace přípravku IntronA s telbivudinem kontraindikována.

Prosím, informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte nebo jste užíval(a) v nedávné době, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Přípravek IntronA s jídlem, pitím a alkoholem

Váš lékař může žádat, abyste pil(a) více tekutin a tak pomohl(a) zabránit vzniku nízkého krevního tlaku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek používat. Ve studiích na březích zvířatech způsobily interferony v některých případech spontánní potrat. Jeho účinky na těhotenství u člověka nejsou známy.

Máte-li předepsán přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem může být ribavirin velmi škodlivý pro nenarozené dítě, a proto musí pacienti i pacientky při pohlavních aktivitách přijmout zvláštní opatření, může-li dojít k otěhotnění:

- jste-li **dívka** nebo **žena** v plodném věku, musíte mít negativní těhotenský test před léčbou, každý měsíc během léčby a po dobu 4 měsíců po jejím ukončení. Musíte používat účinnou antikoncepci během užívání ribavirinu a 4 měsíce po ukončení léčby. O tom je možné se poradit s lékařem.
- jste-li **muž**, který užívá ribavirin, vyvarujte se pohlavního styku s těhotnou ženou, pokud nepoužijete kondom. Tím se sníží možnost zanechání ribavirinu v těle ženy. Není-li Vaše partnerka v současnosti těhotná, ale je v plodném věku, musí projít těhotenským testem každý měsíc během léčby a po dobu 7 měsíců po jejím ukončení. O tom je možné se poradit s lékařem. Jste-li mužský pacient, musíte Vy nebo Vaše partnerka během užívání ribavirinu a po dobu 7 měsíců po skončení léčby používat účinnou antikoncepci. O tom je možné se poradit s lékařem.

Není známo, zda je tento přípravek vylučován do mateřského mléka. Proto nekojte dítě, pokud dostáváte přípravek IntronA. U kombinované léčby s ribavirinem se seznamte s příslušnými informačními texty léčivých přípravků obsahujících ribavirin.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Pokud se v průběhu léčby přípravkem IntronA cítíte unavení, ospalí nebo zmatení, neříd'te dopravní prostředky ani neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek **IntronA** obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v 2,5 ml, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek IntronA používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Váš lékař předepsal přípravek IntronA výhradně Vám pro Vaše současné problémy; nikdy lék nepředávejte někomu dalšímu.

Váš lékař stanovil přesnou dávku přípravku IntronA podle Vašich individuálních potřeb. Velikost dávky se bude lišit podle choroby, která se léčí.

Pokud si podáváte přípravek IntronA sami, ujistěte se, že dávka, která Vám byla předepsána, je obsažena v balení, které jste obdrželi. Dávky, které se mají podávat třikrát týdně, je nejlépe podávat každý druhý den.

Obvyklá počáteční dávka pro jednotlivá onemocnění je uvedena následně; nicméně individuální dávky mohou být různé a lékař může změnit Vaši dávku na základě Vaší specifické potřeby:

Chronická hepatitida B: 5 až 10 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická hepatitida C: *Dospělí* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem nebo samotná. *Děti ve věku 3 let a starší a dospívající* - 3 miliony IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží) v kombinaci s ribavirinem (Prosím, přečtěte si také příbalovou informaci ribavirinu).

Trichocelulární leukémie: 2 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Chronická myeloidní leukémie: 4 – 5 milionů IU/m² denně podaná subkutánně (pod kůží).

Mnohočetný myelom: 3 miliony IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Folikulární lymfom: adjuvantní léčba k chemoterapii, 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Karcinoidní tumor: 5 milionů IU třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Maligní melanom, indukční léčba: 20 milionů IU/m² intravenózně, podaná denně 5 dní v týdnu po dobu 4 týdnů. Udržovací léčba: 10 milionů IU/m² třikrát týdně (každý druhý den) podaná subkutánně (pod kůží).

Váš lékař může předepsat různou dávku přípravku IntronA samotného nebo v kombinaci s jinými léky (např. cytarabinem, ribavirinem). Jestliže je Vám předepsán přípravek IntronA v kombinaci s jinými léky, prosím, přečtěte si též příbalovou informaci léku užívaného v kombinaci. Lékař stanoví dávkovací režim podle Vašich potřeb. Jestliže máte dojem, že účinek přípravku IntronA je příliš silný nebo příliš slabý, řekněte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Subkutánní podání:

Přípravek IntronA je určen pro subkutánní podávání. To znamená, že se aplikuje pomocí krátké injekční jehly do tukové tkáně bezprostředně pod kůží. Pokud si injekci aplikujete sami, dostane se Vám k přípravě a aplikaci injekce potřebných instrukcí. Podrobné pokyny pro subkutánní podání léku jsou v této příbalové informaci (viz bod „JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA“ na konci příbalové informace).

Intravenózní infuze:

Infúzní roztok musí být připraven až bezprostředně před použitím. K odměření požadované dávky lze užít injekčních lahviček libovolné velikosti, nicméně výsledná koncentrace interferonu v roztoku chloridu sodného nesmí být nižší než 0,3 miliony IU/ml. Požadovaná dávka přípravku IntronA se natáhne z injekční lahvičky a zředí v PVC vaku nebo skleněné láhvi pro intravenózní infúzi s 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčního roztoku chloridu sodného a podává se v infúzi po dobu 20 minut.

Současně s přípravkem IntronA nesmí být podáván v infúzi jakýkoliv jiný lék.

V každém určeném dni se podává jedna dávka přípravku IntronA. Přípravek IntronA je podáván buď denně (5 nebo 7 krát týdně), nebo třikrát týdně, každý druhý den, např. v pondělí, středu a pátek. Interferony mohou způsobit neobvyklou únavu; pokud si injekci aplikujete sami nebo ji dáváte dítěti, aplikujte ji před spaním.

Vždy používejte přípravek IntronA přesně podle pokynů svého lékaře. Nepřekračujte doporučenou dávku a používejte přípravek IntronA tak dlouho, jak máte předepsáno.

Jestliže jste užil(a) více přípravku IntronA, než jste měl(a)

Je nutno co nejdříve kontaktovat lékaře nebo jiného zdravotníka.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek IntronA

Pokud si přípravek IntronA aplikujete sami nebo pokud poskytujete péči dítěti, které používá přípravek IntronA v kombinaci s ribavirinem, podejte doporučenou dávku ihned, jak si vzpomenete, a pak pokračujte normálně v léčbě. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku. Jestliže máte injekci tohoto přípravku každý den a náhodou opominete celou denní dávku, pokračujte v léčbě obvyklou dávkou příští den. V případě potřeby kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. I když ne všechny nežádoucí účinky se musejí projevit, pokud k tomu přece jen dojde, je třeba o nich informovat lékaře.

Psychiatrické účinky a účinky na centrální nervový systém:

U některých lidí se vyskytly deprese při používání samotného přípravku IntronA nebo při kombinované léčbě s ribavirinem, a v některých případech lidé pomýšleli na ohrožení života druhých lidí, měli sebevražedné myšlenky nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým). Někteří pacienti dokonce spáchali sebevraždu. Určitě vyhledejte pohotovostní službu, pokud si všimnete, že se u Vás objevuje deprese nebo máte sebevražedné myšlenky nebo se změnil Vaše chování. Můžete zvážit, zda nechcete požádat některého člena rodiny nebo blízkého přítele, aby Vám pomohl zůstat ostražitý ke známkám deprese nebo změnám ve Vašem chování.

Obzvláště *děti a dospívající* mají sklon ke vzniku deprese, pokud jsou léčeny přípravkem IntronA a ribavirinem. Neprodleně kontaktujte lékaře nebo vyhledejte léčbu na pohotovosti, jestliže se u nich objeví příznaky neobvyklého chování, pocit deprese nebo pocit, že by chtěli ublížit sobě nebo druhým.

Růst a vývoj (děti a dospívající):

Během jednoho roku léčby přípravkem IntronA v kombinaci s ribavirinem některé děti a dospívající nerostli nebo nepřibývali na hmotnosti tolik, jak se očekávalo. Některé děti nedosáhly během 10 - 12 roků po ukončení léčby své předpokládané výšky.

Jestliže se objeví jakýkoli z následujících nežádoucích účinků, přerušete léčbu přípravkem IntronA a ihned informujte svého lékaře nebo jděte do nejbližší nemocnice na oddělení lékařské pohotovosti:

- otoky rukou, nohou, kotníků, obličeje, rtů, úst nebo hrdla, které mohou působit potíže při polykání nebo dýchání; kopřivkové pupeny; mdloby.

Tyto nežádoucí účinky jsou velmi závažné. Jestliže je máte, mohli jste mít závažnou alergickou reakci na přípravek IntronA. Můžete potřebovat okamžitou lékařskou péči nebo hospitalizaci. Tyto velmi závažné nežádoucí účinky jsou velmi vzácné.

Kontaktujte ihned svého lékaře, jestliže zaznamenáte kterýkoli z následujících nežádoucích účinků:

- bolest na hrudi nebo těžký a přetrvávající kašel; nepravidelný nebo rychlý srdeční tep; zkrácený dech; zmatenost; potíže s udržení se v bdělosti; pocit necitlivosti nebo mravenčení nebo bolesti rukou a nohou; záchvaty (křeče); poruchy spánku, myšlení nebo soustředění; změna psychického stavu; sebevražedné myšlenky, pokus o sebevraždu, změněné chování nebo agresivní chování (někdy namířené proti druhým), halucinace; závažnější bolesti žaludku; černá nebo dehtová stolice; krev ve stolici nebo v moči, těžší krvácení z nosu; vosková bledost, vysoká hladina cukru v krvi, horečka nebo zimnice, která začne po několika týdnech léčby, bolest v dolní části zad nebo boku, bolestivé nebo obtížné močení, problémy s očima nebo zrakem nebo sluchem, ztráta sluchu, závažné nebo bolestivé zarudnutí kůže nebo sliznice, bolest kůže nebo sliznice.

Tyto účinky mohou signalizovat závažné nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat okamžitou lékařskou péči. Lékař vyšetří vzorek Vaší krve, aby se ujistil, že počet bílých krvinek (buňky, které zabírají infekci) a červených krvinek (buněk, které přenášejí železo a kyslík), krevních destiček (buněk pro srážlivost krve) a ostatní laboratorní hodnoty jsou v přijatelných mezích. Byl hlášen středně závažný a obvykle vratný pokles u všech tří druhů krevních částic – bílých krvinek, červených krvinek a krevních destiček.

Na začátku léčby přípravkem IntronA se mohou u Vás objevit chřipkové (flu-like) příznaky s horečkou, únavou, bolestmi hlavy, bolestmi svalů, bolestmi kloubů a zimnicí/ třesavkou. Jestli se u Vás objeví tyto příznaky, může Vám lékař doporučit užívat paracetamol.

Možné nežádoucí účinky vyjmenované níže jsou seřazeny podle četnosti výskytu:

Velmi časté	(postihnou více než 1 pacienta z 10);
Časté	(postihnou 1 až 10 pacientů ze 100);
Méně časté	(postihnou 1 až 10 pacientů z 1 000);
Vzácné	(postihnou 1 až 10 pacientů z 10 000);
Velmi vzácné	(postihnou méně než 1 pacienta z 10 000);
Není známo	(z dostupných údajů nelze určit).

Byly hlášeny následující nežádoucí účinky:

Velmi často hlášené nežádoucí účinky:

bolest, otok nebo zarudnutí nebo poškození kůže v místě vpichu injekce, ztráta vlasů, závrať, změny chuti k jídlu, bolesti žaludku nebo břicha, průjem, nevolnost (pocit na zvracení), virová infekce, deprese, emoční labilita, nespavost, pocit úzkosti, bolest v krku a bolestivé polykání, únava, zimnice/třesavka, horečka, reakce podobná chřipce, pocit celkových potíží, bolesti hlavy, úbytek hmotnosti, zvracení, podrážděnost, slabost, změny nálady, kašel (někdy těžký), zkrácený dech, svědění, suchá kůže, vyrážka, náhlá a závažná bolest svalů, bolest kloubů, muskuloskeletální bolest, změny laboratorních krevních hodnot včetně poklesu počtu bílých krvinek. Některé děti měly zpomalenou rychlost růstu (výška a hmotnost).

Často hlášené nežádoucí účinky:

žízeň, dehydratace, vysoký krevní tlak, migrény, zduřelé žlázy, zrudnutí, menstruační problémy, snížený zájem o sex, poševní problémy, bolest prsů, bolest varlete, problémy se štítnou žlázou, zarudlé dásně, sucho v ústech, zarudlá nebo bolestivá ústa nebo jazyk, bolest zubů nebo potíže se zuby, opary (horečnaté puchýře), změna chuti, žaludeční nevolnost, dyspepsie (pálení žáhy), zácpa, zvětšení jater (jaterní problémy, někdy závažné), průjem, noční pomočování u dětí, zánět vedlejších nosních dutin, zánět průdušek, bolest očí, problém se slznými kanálky, zánět oční spojivky (zarudlé oči), neklid, ospalost, náměšičnost, problém s chováním, nervozita, ucpaný nos nebo výtok z nosu, kýchání, zrychlené dýchání, bledá nebo začervenalá kůže, podlitina, problémy s kůží nebo nehty, lupénka (nová nebo zhoršená), zvýšené pocení, zvýšená potřeba močení, jemný třes, pokles citlivosti na dotek, artritida.

Méně často hlášené nežádoucí účinky:

bakteriální infekce, pocit mravenčení a perikarditida (zánět osrdečníku).

Vzácně hlášené nežádoucí účinky:

pneumonie.

Velmi vzácně hlášené nežádoucí účinky:

nízký krevní tlak, otok obličeje, cukrovka, křeče nohou, bolest v zádech, ledvinové problémy, poškození nervů, krvácivé dásně, aplastická anémie. Byla hlášena čistá aplazie červené krevní řady, což je stav, kdy tělo zastavilo nebo snížilo tvorbu červených krvinek. To vyvolává závažnou anémii (chudokrevnost), mezi jejíž příznaky by patřila neobvyklá únava a ztráta energie.

Velmi vzácně byla hlášena sarkoidóza (nemoc charakterizovaná trvale zvýšenou teplotou, ztrátou hmotnosti, bolestí a otokem kloubů, poškozením kůže a otokem žláz). Velmi vzácně se vyskytla ztráta vědomí, většinou u starších pacientů léčených vysokými dávkami. Byly hlášeny případy mrtvice

(cévní mozkové příhody). Kontaktujte ihned svého lékaře, když zaznamenáte kterýkoli z těchto příznaků.

Nežádoucí účinky s neznámou četností:

Byly hlášeny poruchy zubů a parodontu (postihující dásně), změna barvy jazyka, změněný mentální stav, ztráta vědomí, akutní reakce přecitlivělosti včetně urtikarie (kopřivky), angioedému (otok rukou, nohou, kotníků, tváře, rtů, úst nebo hrdla, který může vést k obtížím s polykáním nebo dýcháním), zúžení průdušek a anafylaxe (těžká celková alergická reakce), jejich frekvence však není známa.

U přípravku IntronA byl navíc hlášen výskyt Vogtova-Koyanagiho-Haradova syndromu (autoimunitní zánětlivé onemocnění postihující oči, kůži a membrány v uších, mozek a míchu), myšlenek na ohrožení života druhých lidí, mánie (nadměrné nebo neopodstatněné nadšení), bipolární poruchy (poruchy nálady charakterizované střídajícími se epizodami smutku a vzrušení), městnavé srdeční selhání, perikardiální výpotek (hromadění tekutiny mezi perikardem (osrdečníkem) a samotným srdcem), plicní fibróza (zjizvení plic) a reaktivace onemocnění hepatitidou B u pacientů s koinfekcí HCV/HBV (návrat onemocnění hepatitidou B).

Plicní arteriální hypertenze – onemocnění typické závažným zúžením krevních cév v plicích, což následně vede k vysokému krevnímu tlaku v krevních cévách, kterými proudí krev ze srdce do plic. Může k němu dojít zejména u pacientů s rizikovými faktory, např. infekcí HIV nebo závažnými problémy s játry (cirhózou). Nežádoucí účinek se může rozvinout v různých časových odstupech od začátku léčby přípravkem IntronA, obvykle během několika měsíců.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek IntronA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Při krátkodobé přepravě může být roztok vyjmut z chladničky a uchováván při teplotě do 25 °C po dobu sedmi dní před použitím. Během této sedmidenní doby může být kdykoliv vrácen do chladničky. Pokud se přípravek nespotřebuje během tohoto sedmidenního období, musí být znehodnocen.

Po otevření může být přípravek uchováván maximálně 28 dnů při 2 °C – 8 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete změn ve vzhledu přípravku IntronA.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek IntronA obsahuje

- Léčivou látkou je rekombinantní interferon alfa-2b. Jedna injekční lahvička obsahuje 25 milionů IU v 2,5 ml roztoku.
- Pomocnými látkami jsou hydrogenfosforečnan sodný, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dinatrium-edetát, chlorid sodný, metakresol, polysorbát 80 a voda na injekci.
- Jeden ml roztoku obsahuje 10 milionů IU interferonu alfa-2b.

Jak přípravek IntronA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek IntronA je ve formě injekčního nebo infuzního roztoku.
Skleněná injekční lahvička obsahuje čiré a bezbarvý roztok.

Přípravek IntronA je dostupný v dvanácti různých velikostech balení:

- Balení obsahující 1 injekční lahvičku
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 6 injekčních jehel a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 1 injekční lahvičku, 6 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 12 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 12 injekčních jehel a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 2 injekční lahvičky, 12 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 24 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček o objemu 1 ml, 72 injekčních jehel a 144 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou a chráničem jehly o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů
- Balení obsahující 12 injekčních lahviček, 72 injekčních stříkaček s nasazenou jehlou o objemu 1 ml a 144 čistících tamponů

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

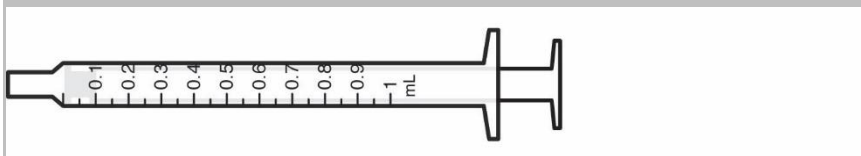
Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Léčivý přípravek již není registrován

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nenasazenou jehlou



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Přečtěte si je laskavě co nejpozorněji a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve ze všeho si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- injekční stříkačku (např. o objemu 1 ml);
- injekční jehlu pro subkutánní aplikaci (např. 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 palce]);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čistícím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

Vyjměte z ochranného obalu stříkačku. Nedotýkejte se přitom její špičky. Uchopte jehlu a nasadte ji pevně na špičku stříkačky.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Objem (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Znovu nasadte kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

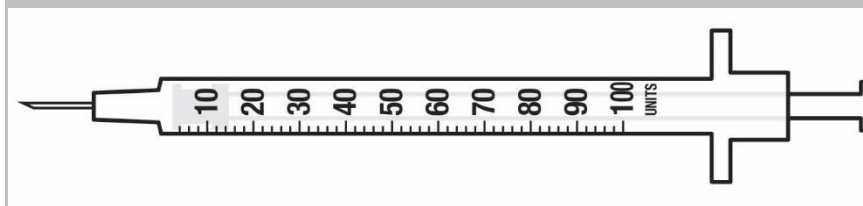
Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svaem: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený/á, použijte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Střídejte pokaždé místo injekce.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° až 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička, ampulka a injekční materiál pro jedno použití musí být znehodnoceny. Stříkačku a jehly odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nasazenou jehlou



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Pozorně si je, prosím, přečtěte a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci přípravku IntronA provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- injekční stříkačku s nasazenou jehlou k subkutánní aplikaci;
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čistícím tamponem očistíte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

Vyjměte stříkačku z ochranného obalu. Přesvědčte se, že je jehla s krytem pevně nasazena k stříkačce tím, že na kryt jehly zatlačíte při současném otáčení.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem.

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Objem (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujist'ete, že před vlastní aplikací má roztok pokojovou teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

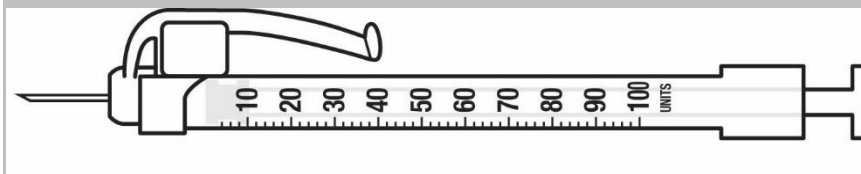
Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáně s vrstvou tuku mezi kůží a svalem: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený(á), používejte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Místo injekce pokaždé střídejte.

Očist'ete a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° do 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů. Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být zlikvidovány. Stříkačku s nasazenou jehlou odložte opatrně do uzavřené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujist'ete, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.

JAK SI APLIKOVAT INJEKCI PŘÍPRAVKU INTRONA

Injekční stříkačka s nasazenou jehlou a chráničem jehly



Následující pokyny vysvětlují, jak si samostatně aplikovat injekci přípravku IntronA. Pozorně si je, prosím, přečtěte a řiďte se jimi krok za krokem. Váš lékař či lékařka nebo jejich asistentka Vám poskytnou instrukce, jak aplikaci přípravku IntronA provádět. Nepokoušejte se o aplikaci injekce dříve, než si budete zcela jisti, že rozumíte celé proceduře a všem požadavkům na aplikaci injekce.

Příprava

Nejprve si shromážděte a připravte vše potřebné:

- injekční lahvičku přípravku IntronA injekčního roztoku;
- 1ml injekční stříkačku s nasazenou jehlou a chráničem jehly (injekční stříkačka BD SafetyGlide);
- čistící tampon.

Pečlivě si umyjte ruce.

Odměření odpovídající dávky přípravku IntronA

Odstraňte kryt injekční lahvičky. Pokud je to injekční lahvička obsahující více dávek, budete muset odstranit kryt injekční lahvičky pouze při přípravě první dávky. Čisticím tamponem očistěte gumovou zátku injekční lahvičky obsahující přípravek IntronA, injekční roztok.

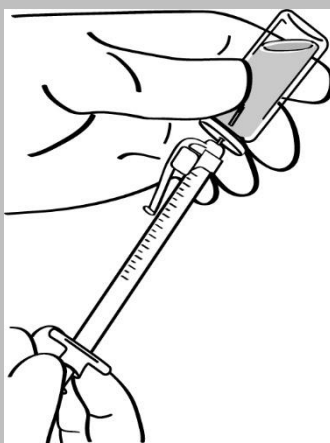
Vyjměte stříkačku z ochranného obalu. Otáčejte chráničem jehly tak, abyste zorientoval(a) zkosení jehly nebo mohl(a) čist stupnici.

Odstraňte kryt jehly, aniž byste se dotkli vlastní jehly a tahem pístu nasajte do stříkačky množství vzduchu odpovídající dávce, kterou Vám Váš lékař předepsal.

Držte injekční lahvičku s přípravkem IntronA svisle, aniž byste se rukou dotkl(a) očištěného povrchu injekční lahvičky.

Zasuňte jehlu do injekční lahvičky obsahující roztok přípravku IntronA a vytlačte do ní vzduch.

Otočte injekční lahvičku a stříkačku dnem vzhůru v jedné ruce. Ujistěte se, že špička jehly je v roztoku přípravku IntronA. Vaše druhá ruka bude volná pro posun pístu. Pomalu táhněte pístem a nasajte do stříkačky přesnou dávku, předepsanou lékařem (Obrázek A).



Obrázek A

Vyjměte jehlu z injekční lahvičky a zkontrolujte, zda nejsou ve stříkačce vzduchové bubliny. Pokud vidíte ve stříkačce bubliny, zatáhněte pístem pomalu zpět; jemně klepejte na stříkačku s jehlou směrem nahoru, dokud bubliny nezmizí. Zatlačte píst pomalu zpět ke správné dávce.

Objem k odebrání podle dávky:

Objem (ml)	Odpovídající dávka (milion IU) používaného přípravku IntronA 25 milionů IU/2,5 ml injekčního nebo infuzního roztoku
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

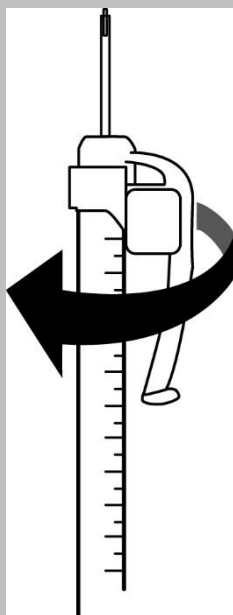
Znovu nasad'te kryt jehly a položte stříkačku s jehlou na rovné místo.

Vždy se ujistěte, že před vlastní aplikací má roztok pokojovou teplotu do 25 °C. Pokud je roztok studený, zahřejte stříkačku v dlaních. Před podáním roztok vizuálně zkontrolujte: má být čirý a bezbarvý. Pokud je zbarven nebo obsahuje pevné částice, nepoužívejte jej. Nyní jste připraveni k aplikaci injekce.

Aplikace roztoku

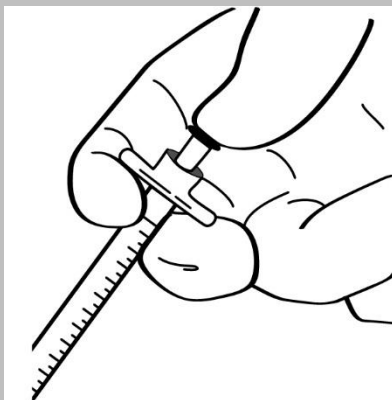
Vyberte místo vpichu. Nejlepší místa pro injekci jsou tkáň s vrstvou tuku mezi kůží a svalu: stehno, vnější strana paže (při použití tohoto místa můžete potřebovat asistenci druhé osoby), břicho (kromě pupku a pasu). Jestli jste velmi hubený(á), používejte pro injekci jen stehno nebo vnější stranu paže. Místo injekce pokaždé střídejte.

Očistěte a dezinfikujte kůži, kde bude injekce aplikována. Vyčkejte, až plocha uschne. Odstraňte kryt jehly. Pro pohodlí pacienta lze chráničem jehly otáčet, což usnadňuje aplikaci (Obrázek B).



Obrázek B

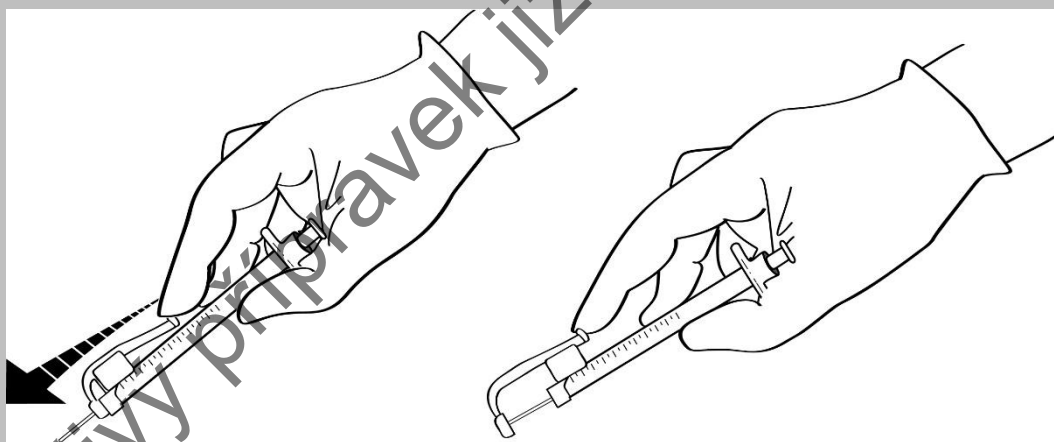
Stisknutím jednou rukou vytvořte řasu volné kůže. Druhou rukou vezměte stříkačku, jako by byla pero. Vpíchněte jehlu do stisknuté kůže pod úhlem od 45° do 90°. Aplikujte roztok zatlačením pístu jemně až dolů (Obrázek C).



Obrázek C

Vytáhněte jehlu z kůže. V případě nutnosti přitlačte na několik sekund místo vpichu malým obvazem nebo gázou. Místo vpichu nemasírujte. Jestli místo vpichu krvácí, přelepte jej náplastí.

Injekční lahvička a injekční materiál pro jedno použití musí být zlikvidovány. Po vytažení z místa injekce aktivujte bezpečnostní mechanismus injekční stříkačky tím, že páčku posunete zcela dopředu až zakryje špičku jehly (Obrázek D). Vizuálně zkontrolujte, zda je páčka zcela vysunuta a špička jehly zakryta. Pokud se Vám aktivace nepodaří, ihned injekční stříkačku zlikvidujte do schválené nádoby na ostré předměty. Stříkačku s nasazenou jehlou bezpečně zlikvidujte do uzařené nádoby. U injekčních lahviček obsahujících více dávek se ujistěte, že jste vrátili injekční lahvičku zpět do chladničky.



Obrázek D

Autorizovaný zástupce:
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgie