

**I LISA**

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 3 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal süste- või infusioonilahust sisaldab 3 miljonit RÜ rekombinantset alfa-2b-interferooni, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E. coli* tüvest, 0,5 ml-s lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Krooniline B-hepatiit

Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (B-hepatiidiviiruse DNA (HBV-DNA) või B-hepatiidi antigeeni (HBeAg) esinemine), suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

#### Krooniline C-hepatiit

Enne IntronA ravi alustamist tuleb arvesse võtta kliiniliste uuringute tulemusi, kus on võrreldud IntronA-d pegüleeritud interferooniga (vt lõik 5.1).

#### *Täiskasvanud patsiendid*

IntronA on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed C-hepatiidiviiruse RNA (HCV-RNA) suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse IntronA kombineerimine ribaviriiniga.

#### *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA on näidustatud kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.

Otsus ravi alustamiseks tuleb teha igal juhtumil eraldi (vt lõik 4.4).

#### Karvrakuline leukeemia

Karvrakulise leukeemiaga patsientide ravi.

#### Krooniline müeloidleukeemia

##### *Monoteraapia*

Philadelphia kromosoomiga või bcr/abl translokatsioon-positiivse kroonilise müeloidleukeemia ravi täiskasvanud patsientidel.

Kliiniline kogemus näitab, et hematoloogiline ja tsütogeneetiline tugev/nõrk ravivastus saavutatakse enamikul ravitavatest patsientidest. Tugev tsütogeneetiline vastus on määratletud, kui Ph+ leukeemiliste rakkude esinemine luuüdis on < 34%. Nõrgaks loetakse ravivastust, kui Ph+ rakkude esinemine luuüdis on  $\geq 34\%$ , kuid < 90%.

#### *Kombineeritud ravi*

Alfa-2b-interferooni ja tsütarabiini kombineeritud manustamine ravi esimese 12 kuu vältel on näidanud, et võrreldes alfa-2b-interferooni monoterapiaga suureneb märgatavalt tugeva tsütogeneetilise ravivastuse määr ja pikeneb märgatavalt üldine 3-aastane elulemus.

#### Hulgimüeloom

Säilitusravina patsientidel, kellel esialgse kemoterapia järgselt on saavutatud objektiivne remissioon (müeloomivalgu taseme langus enam kui 50% võrra).

Senine kliiniline kogemus näitab, et säilitusravi alfa-2b-interferooniga pikendab remissioonifaasi (platoofaasi), kuid toimet üldisele elulemusele ei ole veenvalt näidatud.

#### Follikulaarne lümfoom

Laiaulatusliku tuumorimassiga follikulaarse lümfoomi täiendava ravimina, kombineerituna sobiva kemoterapiaga nagu CHOP-ile (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, vinkristiinist ja prednisoonist või prednisoloonist) sarnanev ravikuur. Laiaulatuslikuks loetakse tuumorit, kui esineb vähemalt üks järgnevatest tunnustest: suur tuumorikolle (> 7 cm), kolm või enam nodooset kollet (igaüks > 3 cm), üldnähud (kaalulangus > 10%, pürekia > 38 °C rohkem kui kaheksa päeva vältel või öine higistamine), põrna suurenemine üle nabajoone, organite märkimisväärse obstruktsiooni või kompressiooni sündroom, orbitaalne või epiduraalne haaratus, seroosne efusioon või leukeemia.

#### Kartsinoid-tuumorid

Lümfisõlmede ja maksa metastaasidega kartsinoid-tuumorite ja „kartsinoidse sündroomi“ ravi.

#### Pahaloomuline melanoom

Täiendava ravina patsientidel, kes on operatsiooni järgselt haigusevabad, kuid kellel on kõrge süsteemsete retsidiivide risk, näiteks esmase või korduva lümfisõlmede haaratuse korral (kliinilistel või patoloogilistel andmetel).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Valima peab sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui IntronA ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb IntronA ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

#### Krooniline B-hepatiit

Soovitav annus on 5...10 miljonit RÜ manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm<sup>3</sup>, granulotsüüte < 1000/mm<sup>3</sup>, trombotsüüte < 100 000/mm<sup>3</sup>) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50% võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm<sup>3</sup>), raske neutropeenია (< 750/mm<sup>3</sup>) või raske trombotsütopeenia (< 70 000/mm<sup>3</sup>) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3...4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb IntronA ravi katkestada.

## Krooniline C-hepatiit

### *Täiskasvanud*

IntronA soovitatav annus täiskasvanutele on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

### *3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatakse subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

### *Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud)*

IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga. Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

### *Esmased patsiendid (täiskasvanud)*

Ribaviriiniga kombineerimisel IntronA efektiivsus suureneb. IntronA eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

#### - IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCV-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viiruskoopiate arvuga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (see tähendab kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

#### - IntronA monoterapia

IntronA monoterapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12...18 kuud.

IntronA monoterapiat soovatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

### *Esmased patsiendid (lapsed ja noorukid)*

IntronA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

#### Ravi kestus lastel ja noorukitel

- Genotüüp 1: soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saadud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust (PVR) tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96%). Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log<sub>10</sub> võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2/3: soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

### Karvrakuline leukeemia

Soovitav annus on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nii eemaldatud kui ka eemaldamata põrnaga patsientidel. Enamikul karvrakulise leukeemiaga patsientidest toimub ühe või mitme verenäitaja normaliseerumine ühe kuni kahe kuu jooksul pärast IntronA ravi algust. Kõigi kolme verenäitaja (granulotsüütide arv, trombotsüütide arv ning hemoglobiinisaldus) paranemine võib võtta aega kuus või rohkem kuud. Niisugust režiimi tuleb säilitada, välja arvatud haiguse järsu progressiooni või tugeva talumatuse ilmnemisel.

### Krooniline müeloidleukeemia

Soovitav IntronA annus on 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt. Mõningatel patsientidel on häid tulemusi saanud IntronA 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> manustamisest kord päevas subkutaanselt koos tsütarabiiniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt 10 päeva jooksul ühe kuu kohta (maksimaalne ööpäevane annus kuni 40 mg). Juhul kui jälgitakse leukotsüütide arvu, tuleb IntronA-d manustada maksimaalselt talutavas annuses (4...10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas), et säilitada hematoloogilist remissiooni.

Ravi IntronA-ga tuleb katkestada 8...12 nädalat pärast ravi algust, kui ei ole saavutatud vähemalt osalist hematoloogilist remissiooni või kliiniliselt olulist rakkude vähenemist.

### Hulgimüeloom

#### *Säilitusravi*

Platoofaasis patsientidel (müeloomivalgu hulga langus enam kui 50% võrra) võib pärast esialgset induktsiooni-kemoteraapiat alfa-2b-interferoonravi kasutada monoteraapiana, subkutaanselt, annusega 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas (igal teisel päeval).

### Follikulaarne lümfoom

Alfa-2b-interferooni võib täiendava ravina lisaks kemoteraapiale manustada subkutaanselt annuses 5 miljonit RÜ kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kestusega 18 kuud. Soovitav on kasutada CHOP-ile sarnaseid raviskeeme, kuid kliiniline kogemus on kättesaadav ainult CHVP kohta (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, teniposiidist ja prednisoloonist).

### Kartsinoid-tuumorid

Tavaline annus on 5 miljonit RÜ (3...9 miljonit RÜ) manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval). Kaugelearenenud haigusega patsiendid võivad vajada päevast annust 5 miljonit RÜ. Operatsiooni ajaks ja selle järgselt tuleb ravi ajutiselt katkestada. Ravi peab jätkuma niikaua, kuni patsient reageerib ravile alfa-2b-interferooniga.

### Pahaloomuline melanoom

Induktsioonravina manustatakse alfa-2b-interferooni veenisiseselt annuses 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas viiel päeval nädalas neljanädalase perioodi jooksul. Väljaarvestatud alfa-2b-interferooni annus lisatakse isotoonilisele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ning manustatakse tilkinfusioonina 20 min jooksul (vt lõik 6.6). Säilitusravina soovitatud annus on 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolmel päeval nädalas (igal teisel päeval) 48 nädala jooksul.

Kui alfa-2b-interferoonravi käigus tekivad rasked kõrvaltoimed, eriti kui granulotsüütide arv langeb < 500/mm<sup>3</sup> võialaniini aminotransferaas/aspartaadi aminotransferaas (ALAT/ASAT) tõuseb rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi kõrvaltoimete leevendumiseni ajutiselt katkestada. Alfa-2b-interferoonravi tuleb taas alustada eelnevast 50% võrra madalama annusega. Kui talumatus püsib ka pärast annuse korrigeerimist või kui granulotsüütide arv langeb < 250/mm<sup>3</sup> või ALAT/ASAT tõuseb rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi alfa-2b-interferooniga katkestada.

Kuigi andmed täieliku kliinilise efekti saavutamiseks optimaalse (minimaalse) vajaliku annuse kohta puuduvad, tuleb ravis kasutada soovitatud annuseid, vähendades annust toksilisuse ilmnemisel vastavalt juhiste.

IntronA-d võib manustada, kasutades kas klaasist või plastist ühekordset süstalt.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, näiteks ravimata südamepaispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitlushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompanseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsiptendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.
- IntronA kombineerimine telbivudiiniga.

#### *Lapsed ja noorukid*

- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### **Psühhiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS)**

Mõnede patsientide puhul on IntronA ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsisid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastel ja noorukitel on enesetapumõtetest ja -katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Samaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfainterferoonidega on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidi- või tapismõtteid, on soovitatav ravi IntronA-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

#### *Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid*

Kui IntronA ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsisid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

#### *Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid*

HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanep jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldaselt määratud tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi

ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

### **Lapsed ja noorukid: kasvamine ja areng (krooniline C-hepatiit)**

Interferooni (standardne ja pegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3...17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standardse interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiline langus pikkuse protsentilis võrreldes ravieelsega) 21%-l lastest (n = 20), vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat. 10 kuni 12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili.

#### *Kasu/riski hindamine lastel igal juhtumil eraldi*

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, näiteks haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (näiteks kaasnev HIV-infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoosilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta seksuaalsele küpsemisele.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on IntronA ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete korral ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

*Kõrvaltoimed, sealhulgas koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine ja maksa kõrvalekalded*  
Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks muuta patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi IntronA-ga. IntronA suurendab tsirroosiga patsientidel maksa decompensatsiooni ja surma riski.

Kroonilise hepatiidiga patsientidel tuleb IntronA ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võib viidata maksa decompensatsioonile. Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksafunktsiooni.

#### *Hüpotensioon*

IntronA ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

#### *Adekvaatse vedelikubilansi vajadus*

IntronA ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

#### *Pürektsia*

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja pürektsiaga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva pürektsia põhjused.

#### *Patsiendid, kellel on nõrgestavad meditsiinilised seisundid*

IntronA-d tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve korral. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga patsientidega.

#### *Kopsuhaigusseisundid*

Kopsuinfiltre, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürekia, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülevõttel ilmnevad kopsuinfiltreid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi alfainterferooniga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravil alfainterferooniga, on seda kirjeldatud ka alfainterferoonravi saavatel onkoloogilistel patsientidel. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

#### *Silmi puudutavad kõrvaltoimed*

Harvadel juhtudel tekivad alfainterferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sealhulgas võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal, seroosne võrkkesta irdumine ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes IntronA ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, näiteks suhkurtõbe või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on ravi ajal IntronA-ga soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda IntronA ravi katkestamist.

#### *Teadvushäire, kooma ja entsefalopaatia*

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sealhulgas entsefalopaatia juhtusid, on kirjeldatud mõnel enamasti vanemal patsiendil, kes on saanud ravi suuremates annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on suurte IntronA annuste kasutamisel esinenud krampe.

#### *Olemasolevate südame kõrvalekalletega patsiendid*

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südamepaispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb IntronA ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka IntronA ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

#### *Hüpertriglütserideemia*

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

#### *Psoriaasi ja sarkoidoosiga patsiendid*

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel patsientidel on kirjeldatud alfainterferooni toimet haiguse ägenemist, on IntronA kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

#### *Neeru- ja maksatransplantaadi äratõukereaktsioon*

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfainterferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.



### *Autoantikehad ja autoimmuunsed häired*

Alfainterferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest.

Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel.

Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi jätkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoterapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

### Kaasuv kemoterapia

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfaamid, doksorubiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui ka kestust), mis olenevalt kaasuvast ravimist võib olla eluohtlik või fataalne. Kõige sagedamini esinevad potentsiaalsed eluohtlikud või fataalsed kõrvaltoimed on mukosiit, diarröa, neutropeenia, neerukahjustus ja elektrolüütide tasakaalu häire. Suurenenud toksilisuse riski tõttu on vajalik IntronA ning kaasuvate kemoterapeutiliste ainete annuste hoolikas korrigeerimine (vt lõik 4.5). Kui IntronA-d kasutatakse koos hüdroksüureaga, võib kutaanse vaskuliidi esinemissagedus ning raskus tõusta.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (näiteks genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

#### *Monoterapia*

Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel IntronA-ga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreoosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8%-l IntronA ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas IntronA võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid, ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise C-hepatiidi ravi IntronA-ga, kontrollida seerumi kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse kilpnäärme mis tahes talitlushäire, tuleb seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib IntronA raviga alustada. Kui IntronA ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäirete viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib IntronA ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. IntronA ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes).

#### *Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes*

Ligikaudu 12%-l alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga ravitud lastest tekkis TSH taseme tõus. 4%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne IntronA ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mis tahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. IntronA raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (näiteks TSH).

#### *HCV/HIV-i koinfektsioon*

HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), on kõrgeenenud oht laktatsidoosi tekkeks. IntronA ja

ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.

HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

#### *HCV/HBV koinfektsioon*

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

#### *Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused*

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suud pärast oksendamist.

#### Laboratoorsed testid

Kõikidel patsientidel tuleb enne IntronA ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

B- või C-hepatiidi ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALAT tõuseb IntronA ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib IntronA ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALAT suurenemise korral tuleb kahe nädalaste intervallidega jälgida järgnevaid maksa funktsionaalseid proove: ALAT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Patsientidel, kellel ravitakse pahaloomulist melanoomi, tuleb ravi induktsioonifaasis jälgida iga nädal ja säilitusfaasis kord kuus maksafunktsiooni, leukotsüütide hulka ja diferentseeritud verepilti.

#### Toime viljakusele

Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

#### Oluline teave mõningate IntronA koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 0,5 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Narkootiliste, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel IntronA-ga tuleb olla ettevaatlik.

IntronA koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. IntronA-d tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad näiteks ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofüllüüni taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltre, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui kestust) (vt lõik 4.4).

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud suurenenud riskiga perifeerse neuropaatia tekkeks. Nende juhtude tekke mehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Fertiilsetel meestel tuleb IntronA-d kasutada ettevaatusega.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

##### Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. IntronA-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriinravi ei tohi kasutada rasedatel naistel.

##### Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus IntronA manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (alates 6 miljonist RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas karvrakulise leukeemia korral kuni 100 miljoni RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas melanoomi korral) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks pürektsia, väsimus, peavalu ja müalgia. Pürektsia ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

### Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul IntronA-d monoteeraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ IntronA-d kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud (raviga seotud) kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 1</b> Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed ainult IntronA kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                         | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Teadmata:                                                 | Farüngiit*, viirusinfektsioon*.<br>Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit.<br>Bakteriaalne infektsioon.<br>Kopsupõletik <sup>§</sup> , sepsis.<br>B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel.                          |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                              | Leukopeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia.<br>Aplastiline aneemia.<br>Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur.                                      |
| <b>Immuunsüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                                                | Sarkoidoos, sarkoidoosi ägenemine.<br>Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), VKH sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödem, bronhokonstriksioon, anafülaksia <sup>§</sup> . |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                                                             | Hüpotüreoidism <sup>§</sup> , hüpertüreoidism <sup>§</sup> .<br>Diabeet, ägenenud diabeet.                                                                                                                                                                 |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:                                                                         | Isutus.<br>Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu.<br>Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , söögiisu kasv.                                                                                                                   |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:     | Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, ärritus, närvilisus.<br>Segasusseisund, unehäire, libiido langus.<br>Suitsiidimõtted.<br>Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos, sealhulgas hallutsinatsioonid.<br>Mõrvamõtted, vaimse seisundi muutus <sup>§</sup> , maania, bipolaarsed häired.                                 |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Väga harv:<br>Teadmata:   | Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus.<br>Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire.<br>Perifeerne neuropaatia.<br>Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia.<br>Mononeuropaatiad, kooma <sup>§</sup> .                                                                        |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Teadmata:                                     | Ähmastunud nägemine.<br>Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu.<br>Võrkkesta hemorraagiad <sup>§</sup> , retinopaatia (sealhulgas makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus <sup>§</sup> , optiline neuriit, papilloödeem, nägemisteravuse või nägemisulatus väheneb, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas <sup>§</sup> .<br>Seroosne võrkkesta irdumine. |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                              | Vertiigo, tinnitus.<br>Kuulmise kadu, kuulmise häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Südame häired</b><br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                           | Palpitatsioon, tahhükardia.<br>Perikardiit.<br>Kardiomüopaatia.<br>Müokardi infarkt, südame isheemia.<br>Südamepaispuudulikkus, perikardi efusioon, arütmia.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                         | Hüpertensioon.<br>Perifeerne isheemia, hüpotensioon <sup>§</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata: | Düspnoe*, köha*.<br>Ninaverejooks, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha.<br>Kopsu infiltraadid <sup>§</sup> , pneumoniit <sup>§</sup> .<br>Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon <sup>#</sup> .                                                                                                                                                           |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                               | Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia.<br>Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide.<br>Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritus.<br>Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire <sup>§</sup> , keele pigmentatsioon.                        |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                       | Hepatomegalia.<br>Hepatotoksilisus (sealhulgas fataalne).                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br><br>Sage:<br><br>Väga harv:           | Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud histamine.<br>Psoriaas (esmane või ägenenud) <sup>§</sup> , makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire.<br>Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem. |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:          | Müalgia, artralgia, skeetilihaste valu.<br>Artriit.<br>Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu.                                                                                                                                                                            |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                     | Sagenenud urineerimine.<br>Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                                 | Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired.                                                                                                                                                                                 |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br><br>Sage:<br>Väga harv: | Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, pürekia <sup>§</sup> , gripitaolised sümptomid <sup>§</sup> , astenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne.<br>Valu süstekohas.<br>Süstekoha nekroos, näoturse.                                         |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                                                 | Kehakaalu langus.                                                                                                                                                                                                                                                                |

\* Need toimed ilmnesid ainult IntronA kasutamisel.

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>#</sup>Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”.

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka IntronA monoterapia korral.

C-hepatiidi korral täheldatavad kõrvaltoimed sarnanevad juhtudele, kus IntronA-d manustatakse teistsugustel näidustustel, kusjuures esineb oodatavat annusest sõltuvat esinemissageduse tõusu. Näiteks oli uuringus, kus melanoomiga patsientidele manustati adjuvantravina kõrges annuses IntronA-d, järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem kui C-hepatiidi kliinilistes uuringutes: väsimus, pürekia, lihasvalud, neutropeenia/aneemia, isutus, iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus, külmavärinad, gripitaolised sümptomid, depressioon, alopeetsia, maitsetundlikkuse muutus ja pearinglus. Kõrvaltoimete raskusaste suurenes ka suureannuselise ravi korral (WHO 3. ja 4. aste vastavalt 66%-l ja 14%-l patsientidest) võrreldes madalate annuste korral esineva kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kõrvaltoimed taandusid tavaliselt annuse korrigeerimisel.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatia, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos)

patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuunvahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sealhulgas mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste korral üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, laktaatdehüdrogenaasi, seerumi kreatiniini ja urea lämmastiku sisalduse tõus. Teatatud on mõõdukast ja tavaliselt pöörduvast pantsütopeeniast. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT-i aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnel ilma hepatiidita patsiendil, samuti mõnel kroonilise B-hepatiidiga patsiendil, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-ist.

### Lapsed ja noorukid

#### *Krooniline C-hepatiit – kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat) katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97-st lapsest kahekümnel (21%), kellest 10-l lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. 10...12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud oma lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeedust > 15 protsentiili. Kuni 48 nädalat kestnud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsuga oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapu mõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürektsiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutroopenia tõttu.

**Tabelis 2** on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel ja noorukitel läbi viidud kahes mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 2</b> Kliinilistes uuringutes lapse- ja noorukieas patsientidel, keda raviti IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga, väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed |                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                                                 | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Viirusinfektsioon, farüngiit.<br>Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit. |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvjad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b><br>Sage: | Kasvjad (mittespetsiifilised).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                    | Aneemia, neutropeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                        | Hüpötüreoidism <sup>§</sup> .<br>Hüpertüreoidism <sup>§</sup> , virilism.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                  | Isutus.<br>Hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , hüperurikeemia, söögiisu tõus.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                             | Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus.<br>Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, ärritus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia.                                                                                     |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                | Peavalu, pearinglus.<br>Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus.                                                                                                                                                    |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Sage:                                                             | Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:                                                           | Kuumahood, kahvatus.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Sage:                              | Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine.                                                                                                                                                                                             |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                              | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu.<br>Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:                                                     | Maksafunktsiooni häired.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                 | Alopeetsia, lõõve.<br>Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapuloosne lõõve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine.                                                                            |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:                                 | Artralgia, müalgia, skeetilihaste valu.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:                                                   | Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                                 | <u>Naised</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire.<br><u>Mehed</u> : munandivalu.                                                                                                                                                                              |



|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br><br>Sage: | Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, püreeksia <sup>§</sup> , gripisarnased sümptomid <sup>§</sup> , halb enesetunne, ärrituvus. Valu rinnakus, astenia, turse, süstekoha valu. |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                                   | Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus) <sup>§</sup> .                                                                                                                          |
| <b>Vigastus ja mürgistus</b><br>Sage:                                           | Naha rebestus.                                                                                                                                                                                             |

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogilise toimeainega, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa-2b-interferoon, ATC-kood: L03AB05.

IntronA on steriilne stabiilne kõrgelt puhastatud alfa-2b-interferoon, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne alfa-2b-interferoon on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19 300 daltonit. See on saadud *E. coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b-interferooni geen.

IntronA aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset alfa-2b-interferooni proteiini vastab  $2,6 \times 10^8$  RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud on määratud, võrreldes rekombinantse alfa-2b-interferooni aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeenised ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfainterferooni. IntronA on klassifitseeritud kui rekombinantne alfa-2b-interferoon.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (näiteks reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et

see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine, nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus sihtrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimetehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi rekombinantse alfa-2b-interferooni antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

#### Krooniline B-hepatiit

Senine kliiniline kogemus 4...6 kuu jooksul alfa-2b-interferooni ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBe Ag (*hepatitis B envelope antigen*, B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen) ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Alfa-2b-interferooni on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines alfa-2b-interferooniga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

#### Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47%. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61%, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA monoterapia või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmasid 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi IntronA efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR (*polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioon) analüüsil (> 100 koopiat/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALAT-i ebanormaalse sisaldusena seerumis.

IntronA manustati annuses 3 miljonit RÜ kolm korda nädalas monoterapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad IntronA-ga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravirühmades (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

IntronA koosmanustamine ribaviriiniga suurendas IntronA efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks progностilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruskoopiate arv. Kõikides alarühmades võib täheldada IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes IntronA monoterapiaga. Suhteline kasu IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alarühmas, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruskoopiate arv) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda  $\geq 80\%$  ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid  $< 80\%$  raviks määratud kogusest (56% vs. 32% uuringus C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Püsiv viroloogiline ravivastus IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi |                                          |                                            |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HCV genotüüp</b>                                                                                                                            | <b>I<br/>N = 503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Kõik genotüübid</b>                                                                                                                         | <b>16%</b>                               | <b>41%</b>                                 | <b>47%</b>                           |
| <b>1. genotüüp</b>                                                                                                                             | 9%                                       | 29%                                        | 33%                                  |
| 1. genotüüp<br>$\leq 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                    | 25%                                      | 33%                                        | 45%                                  |
| 1. genotüüp<br>$> 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                       | 3%                                       | 27%                                        | 29%                                  |
| <b>2./3. genotüüp</b>                                                                                                                          | 31%                                      | 65%                                        | 79%                                  |

I IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)

I/R IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

#### *HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid*

HIV-i ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (1,5 µg/kg/nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või IntronA-d (3 milj RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või IntronA-d (3 milj. RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiade arvuga  $< 800\ 000$  RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

| <b>Tabel 4</b> Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel pärast IntronA manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga vs. pärast pegüleeritud alfa-2b-interferooni manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                            |                                               |                        |                                                                                                                  |                                                                   |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Uuring 1<sup>1</sup></b>                                                |                                               |                        | <b>Uuring 2<sup>2</sup></b>                                                                                      |                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg) | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg) | p-väärtus <sup>a</sup> | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (100 või 150 <sup>c</sup> µg/nädalas) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | p-väärtus <sup>b</sup> |
| Kõik                                                                                                                                                                                                                                                   | 27% (56/205)                                                               | 20% (41/205)                                  | 0,047                  | 44% (23/52)                                                                                                      | 21% (9/43)                                                        | 0,017                  |
| Genotüüp 1, 4                                                                                                                                                                                                                                          | 17% (21/125)                                                               | 6% (8/129)                                    | 0,006                  | 38% (12/32)                                                                                                      | 7% (2/27)                                                         | 0,007                  |
| Genotüüp 2, 3                                                                                                                                                                                                                                          | 44% (35/80)                                                                | 43% (33/76)                                   | 0,88                   | 53% (10/19)                                                                                                      | 47% (7/15)                                                        | 0,730                  |

RÜ = rahvusvaheline ühik, TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli hii ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb hii ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid > 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 150 µg/nädalas.

d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsientidel, 1000 mg 60...75 kg patsientidel ja 1200 mg > 75 kg patsientidel.

<sup>1</sup> Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. jt. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup> Laguno M., Murillas J., Blanco J.L. jt. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

#### Retsidiiviga patsiendid

Kahe kliinilise uuringu käigus said IntronA monoterapiat või IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfainterferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine IntronA-le efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati IntronA monoterapiat (48,6% vs. 4,7%). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALAT-i normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

#### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni või mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.

Kaplani-Meteri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97% usaldusintervalliga 95% (95%, 99%).

Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos ribaviriiniga või ilma) ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

#### Krooniline C-hepatiit lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on läbi viidud kolm kliinilist uuringut; kaks standardse interferooni ja ribaviriiniga ning üks pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Patsiendid, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini, saavutasid tõenäolisemalt ravivastuse kui patsiendid, kes said IntronA-d ja ribaviriini.

Kahes mitmekeskuselises uuringus osalenud 3...16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul IntronA-d 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas

ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% 1. genotüübiga ja 64% ≤ 12-aastaseid. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskuselises uuringus oli PVR-i määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna neis kahes mitmekeskuselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni korral ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 5**.

| <b>Tabel 5</b> Püsiv viroloogiline ravivastus eelnevalt ravimata lastel ja noorukitel |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas<br/>+<br/>ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas</b> |
| Üldine ravivastus <sup>a</sup> (n = 118)                                              | 54 (46%)*                                                                                         |
| Genotüüp 1 (n = 92)                                                                   | 33 (36%)*                                                                                         |
| Genotüüp 2/3/4 (n = 26)                                                               | 21 (81%)*                                                                                         |

\* Patsientide arv (%).

<sup>a</sup> Määratletud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel.

#### *Pikaajalise efektiivsuse andmed*

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 kroonilise C-hepatiidiga pediaatrilist patsienti pärast ravi standardse interferooniga mitmekeskuselistes uuringutes. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi lõpetamist säilis PVR kõigil peale ühe pediaatrilise isiku. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestnud püsiva ravivastuse kohta pediaatrilistel patsientidel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% (95% usaldusintervall: 95%, 100%). 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT-i tasemega isikutest püsis 98%-l (51/52) normaalne ALAT-i tase viimasel visiidil. Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga koos ribaviriiniga ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni kadumises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. See siiski ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

#### *Pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga läbi viidud uuringu tulemused*

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoopiate arvu alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi alfa-2b-peginterferooniga 60 µg/m<sup>2</sup> ja ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgest rassist, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid lõik 4.4). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 6**.

| <b>Tabel 6</b> Püsiv viroloogiline ravivastus ( $n^{a,b}$ (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad<br>$n = 107$ |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                              | <b>24 nädalat</b> | <b>48 nädalat</b> |
| Kõik genotüübid                                                                                                                                                              | 26/27 (96%)       | 44/80 (55%)       |
| Genotüüp 1                                                                                                                                                                   | -                 | 38/72 (53%)       |
| Genotüüp 2                                                                                                                                                                   | 14/15 (93%)       | -                 |
| Genotüüp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | 12/12 (100%)      | 2/3 (67%)         |
| Genotüüp 4                                                                                                                                                                   | -                 | 4/5 (80%)         |

a: Ravivastus oli määratletud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b:  $n$  = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja väikese viiruskoopiate arvuga ( $< 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja suure viiruskoopiate arvuga ( $\geq 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

IntronA farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6...8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2...3 tundi või 6...7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100%.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135...273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu kaks tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisteed kasutati.

Schering-Plough' poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate IntronA patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9%-l süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2%-l kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

### Lapsed ja noorukid

IntronA süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokku võetud **tabelis 7**. IntronA ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

| <b>Tabel 7</b> Keskmise (% variatsioonikordaja) IntronA ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel |                                                                           |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Näitaja</b>                                                                                                                                                            | <b>Ribaviriin</b><br>15 mg/kg/ööpäevas jagatuna<br>2 annuseks<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 miljonit RÜ/m <sup>2</sup> 3 korda<br>nädalas<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (t)                                                                                                                                                      | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                                       |
| AUC*                                                                                                                                                                      | 29 774 (26)                                                               | 622 (48)                                                                      |
| Jälgitav kliirens l/t/kg                                                                                                                                                  | 0,27 (27)                                                                 | ei ole tehtud                                                                 |

\* AUC<sub>12</sub> (ng•t/ml) ribaviriini; AUC<sub>0-24</sub> (RÜ•t/ml) IntronA jaoks

#### Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse alfa-2b-interferooni süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenu. Annuse  $20 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul jaava makaakidele (*Macaca fascicularis*) märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnis ahvidel annuste  $100 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (välja arvatud inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuurinud on näidanud, et rekombinantne alfa-2b-interferoon ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et alfa-2b-interferoon kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline rühmades, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beetainterferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusmakaagil annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Alfa-2b-interferooni mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

#### IntronA pluss ribaviriin

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida alfa-2b-interferooni ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised juveniilse toksilisuse andmed on näidanud väikest annusest sõltuvat üldise kasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele annustati ribaviriini (vt lõik 5.3 Rebetoli ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat

Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumkloriid  
M-kresool  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Kõlblikkusaja piires võib transpordiks lahust hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust (vastab 3 miljonile RÜ) sisaldub üheannuselises (I tüüpi klaasist) viaalis suletud (halbutüülkummist) korgiga ja (alumiiniumist) rõhkklambriga ning kaetud (polüpropüleenist) ümbrisega.

IntronA-d tarnitakse järgnevalt:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 1 süstal (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon;
- pakendis 6 viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiva ravimvormi ning tugevuse.

IntronA süste- või infusioonilahust võib süstida kohe, kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Täpne juhised ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vt „Kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida“).

IntronA ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks: infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada mis tahes suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.



**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb IntronA süste- või infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 5 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal süste- või infusioonilahust sisaldab 5 miljonit RÜ rekombinantset alfa-2b-interferooni, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E. coli* tüvest, 0,5 ml-s lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Krooniline B-hepatiit

Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidi viirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (B-hepatiidi viiruse DNA (HBV-DNA) või B-hepatiidi antigeeni (HBeAg) esinemine), suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

#### Krooniline C-hepatiit

Enne IntronA ravi alustamist tuleb arvesse võtta kliiniliste uuringute tulemusi, kus on võrreldud IntronA-d pegüleeritud interferooniga (vt lõik 5.1).

#### *Täiskasvanud patsiendid*

IntronA on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed C-hepatiidi viiruse RNA (HCV-RNA) suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse IntronA kombineerimine ribaviriiniga.

#### *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA on näidustatud kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.

Otsus ravi alustamiseks tuleb teha igal juhtumil eraldi (vt lõik 4.4).

#### Karvrakuline leukeemia

Karvrakulise leukeemiaga patsientide ravi.

#### Krooniline müeloidleukeemia

##### *Monoteraapia*

Philadelphia kromosoomiga või bcr/abl translokatsioon-positiivse kroonilise müeloidleukeemia ravi täiskasvanud patsientidel.

Kliiniline kogemus näitab, et hematoloogiline ja tsütogeneetiline tugev/nõrk ravivastus saavutatakse enamikul ravitavatest patsientidest. Tugev tsütogeneetiline vastus on määratletud, kui Ph+ leukeemiliste rakkude esinemine luuüdis on < 34%. Nõrgaks loetakse ravivastust, kui Ph+ rakkude esinemine luuüdis on  $\geq 34\%$ , kuid < 90%.

#### *Kombineeritud ravi*

Alfa-2b-interferooni ja tsütarabiini kombineeritud manustamine ravi esimese 12 kuu vältel on näidanud, et võrreldes alfa-2b-interferooni monoterapiaga suureneb märgatavalt tugeva tsütogeneetilise ravivastuse määr ja pikeneb märgatavalt üldine 3-aastane elulemus.

#### Hulgimüeloom

Säilitusravina patsientidel, kellel esialgse kemoterapia järgselt on saavutatud objektiivne remissioon (müeloomivalgu taseme langus enam kui 50% võrra).

Senine kliiniline kogemus näitab, et säilitusravi alfa-2b-interferooniga pikendab remissioonifaasi (platoofaasi), kuid toimet üldisele elulemusele ei ole veenvalt näidatud.

#### Follikulaarne lümfoom

Laiaulatusliku tuumorimassiga follikulaarse lümfoomi täiendava ravimina, kombineerituna sobiva kemoterapiaga nagu CHOP-ile (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, vinkristiinist ja prednisoonist või prednisoloonist) sarnanev ravikuur. Laiaulatuslikuks loetakse tuumorit, kui esineb vähemalt üks järgnevatest tunnustest: suur tuumorikolle (> 7 cm), kolm või enam nodooset kollet (igaüks > 3 cm), üldnähud (kaalulangus > 10%, pürekia > 38 °C rohkem kui kaheksa päeva vältel või öine higistamine), põrna suurenemine üle nabajoone, organite märkimisväärse obstruktsiooni või kompressiooni sündroom, orbitaalne või epiduraalne haaratus, seroosne efusioon või leukeemia.

#### Kartsinoid-tuumorid

Lümfisõlmede ja maksa metastaasidega kartsinoid-tuumorite ja „kartsinoidse sündroomi“ ravi.

#### Pahaloomuline melanoom

Täiendava ravina patsientidel, kes on operatsiooni järgselt haigusevabad, kuid kellel on kõrge süsteemsete retsidiivide risk, näiteks esmase või korduva lümfisõlmede haaratuse korral (kliinilistel või patoloogilistel andmetel).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Valima peab sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui IntronA ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb IntronA ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

#### Krooniline B-hepatiit

Soovitav annus on 5...10 miljonit RÜ manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm<sup>3</sup>, granulotsüüte < 1000/mm<sup>3</sup>, trombotsüüte < 100 000/mm<sup>3</sup>) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50% võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm<sup>3</sup>), raske neutropeenias (< 750/mm<sup>3</sup>) või raske trombotsütopeenias (< 70 000/mm<sup>3</sup>) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3...4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb IntronA ravi katkestada.

## Krooniline C-hepatiit

### *Täiskasvanud*

IntronA soovitatav annus täiskasvanutele on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

### *3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatakse subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

### *Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud)*

IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga. Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

### *Esmased patsiendid (täiskasvanud)*

Ribaviriiniga kombineerimisel IntronA efektiivsus suureneb. IntronA eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

#### - IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCV-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viiruskoopiate arvuga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (see tähendab kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

#### - IntronA monoterapia

IntronA monoterapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12...18 kuud.

IntronA monoterapiat soovitatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

### *Esmased patsiendid (lapsed ja noorukid)*

IntronA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

#### Ravi kestus lastel ja noorukitel

- Genotüüp 1: soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saadud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust (PVR) tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96%). Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log<sub>10</sub> võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2/3: soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

### Karvrakuline leukeemia

Soovitav annus on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nii eemaldatud kui ka eemaldamata põrnaga patsientidel. Enamikul karvrakulise leukeemiaga patsientidest toimub ühe või mitme verenäitaja normaliseerumine ühe kuni kahe kuu jooksul pärast IntronA ravi algust. Kõigi kolme verenäitaja (granulotsüütide arv, trombotsüütide arv ning hemoglobiinisaldus) paranemine võib võtta aega kuus või rohkem kuud. Niisugust režiimi tuleb säilitada, välja arvatud haiguse järsu progressiooni või tugeva talumatuse ilmnemisel.

### Krooniline müeloidleukeemia

Soovitav IntronA annus on 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt. Mõningatel patsientidel on häid tulemusi saadud IntronA 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> manustamisest kord päevas subkutaanselt koos tsütarabiiniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt 10 päeva jooksul ühe kuu kohta (maksimaalne ööpäevane annus kuni 40 mg). Juhul kui jälgitakse leukotsüütide arvu, tuleb IntronA-d manustada maksimaalselt talutavas annuses (4...10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas), et säilitada hematoloogilist remissiooni.

Ravi IntronA-ga tuleb katkestada 8...12 nädalat pärast ravi algust, kui ei ole saavutatud vähemalt osalist hematoloogilist remissiooni või kliiniliselt olulist rakkude vähenemist.

### Hulgimüeloom

#### *Säilitusravi*

Platoofaasis patsientidel (müeloomivalgu hulga langus enam kui 50% võrra) võib pärast esialgset induktsiooni-kemoteraapiat alfa-2b-interferoonravi kasutada monoteraapiana, subkutaanselt, annusega 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas (igal teisel päeval).

### Follikulaarne lümfoom

Alfa-2b-interferooni võib täiendava ravina lisaks kemoteraapiale manustada subkutaanselt annuses 5 miljonit RÜ kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kestusega 18 kuud. Soovitav on kasutada CHOP-ile sarnaseid raviskeeme, kuid kliiniline kogemus on kättesaadav ainult CHVP kohta (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, teniposiidist ja prednisoloonist).

### Kartsinoid-tuumorid

Tavaline annus on 5 miljonit RÜ (3...9 miljonit RÜ) manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval). Kaugelearenenud haigusega patsiendid võivad vajada päevast annust 5 miljonit RÜ. Operatsiooni ajaks ja selle järgselt tuleb ravi ajutiselt katkestada. Ravi peab jätkuma niikaua, kuni patsient reageerib ravile alfa-2b-interferooniga.

### Pahaloomuline melanoom

Induktsioonravina manustatakse alfa-2b-interferooni veenisiseselt annuses 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas viiel päeval nädalas neljanädalase perioodi jooksul. Väljaarvestatud alfa-2b-interferooni annus lisatakse isotoonilisele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ning manustatakse tilkinfusioonina 20 min jooksul (vt lõik 6.6). Säilitusravina soovitatud annus on 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolmel päeval nädalas (igal teisel päeval) 48 nädala jooksul.

Kui alfa-2b-interferoonravi käigus tekivad rasked kõrvaltoimed, eriti kui granulotsüütide arv langeb < 500/mm<sup>3</sup> võialaniini aminotransferaas/aspartaadi aminotransferaas (ALAT/ASAT) tõuseb rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi kõrvaltoimete leevendumiseni ajutiselt katkestada. Alfa-2b-interferoonravi tuleb taas alustada eelnevast 50% võrra madalama annusega. Kui talumatus püsib ka pärast annuse korrigeerimist või kui granulotsüütide arv langeb < 250/mm<sup>3</sup> või ALAT/ASAT tõuseb rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi alfa-2b-interferooniga katkestada.

Kuigi andmed täieliku kliinilise efekti saavutamiseks optimaalse (minimaalse) vajaliku annuse kohta puuduvad, tuleb ravis kasutada soovitatud annuseid, vähendades annust toksilisuse ilmnemisel vastavalt juhistele.

IntronA-d võib manustada, kasutades kas klaasist või plastist ühekordset süstalt.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, näiteks ravimata südamepaispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitlushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompanseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsiptendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.
- IntronA kombineerimine telbivudiiniga.

#### *Lapsed ja noorukid*

- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### **Psühhiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS)**

Mõnede patsientide puhul IntronA ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsisid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastel ja noorukitel on enesetapumõtetest ja -katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Samaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfainterferoonidega on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidi- või tapismõtteid, on soovitatav ravi IntronA-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

#### *Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid*

Kui IntronA ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsisid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

#### *Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid*

HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanep jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldaselt määratud tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi

ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

### **Lapsed ja noorukid: kasvamine ja areng (krooniline C-hepatiit)**

Interferooni (standardne ja pegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3...17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standardse interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiline langus pikkuse protsentilis võrreldes ravieelsega) 21%-l lastest (n = 20), vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat. 10 kuni 12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili.

#### *Kasu/riski hindamine lastel igal juhtumil eraldi*

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, näiteks haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (näiteks kaasnev HIV-infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoosilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta seksuaalsele küpsemisele.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on IntronA ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete korral ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

*Kõrvaltoimed, sealhulgas koagulatsioonhäitajate hüübivusaja pikenemine ja maksa kõrvalekalde*  
Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks muuta patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi IntronA-ga. IntronA suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski.

Kroonilise hepatiidiga patsientidel tuleb IntronA ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsioonihäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksafunktsiooni.

#### *Hüpotensioon*

IntronA ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

#### *Adekvaatse vedelikubilansi vajadus*

IntronA ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

#### *Pürektsia*

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja pürektsiaga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva pürektsia põhjused.

#### *Patsiendid, kellel on nõrgestavad meditsiinilised seisundid*

IntronA-d tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve korral. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga patsientidega.

#### *Kopsuhaigusseisundid*

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürektsia, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi alfainterferooniga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravil alfainterferooniga, on seda kirjeldatud ka alfainterferoonravi saavatel onkoloogilistel patsientidel. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

#### *Silmi puudutavad kõrvaltoimed*

Harvadel juhtudel tekivad alfainterferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sealhulgas võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal, seroosne võrkkesta irdumine ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes IntronA ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, näiteks suhkurtõbe või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on ravi ajal IntronA-ga soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda IntronA ravi katkestamist.

#### *Teadvushäire, kooma ja entsefalopaatia*

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sealhulgas entsefalopaatia juhtusid, on kirjeldatud mõnel enamasti vanemal patsiendil, kes on saanud ravi suuremates annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on suurte IntronA annuste kasutamisel esinenud krampe.

#### *Olemasolevate südame kõrvalekalletega patsiendid*

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südamepaispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb IntronA ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka IntronA ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

#### *Hüpertriglütserideemia*

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

#### *Psoriaasi ja sarkoidoosiga patsiendid*

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel patsientidel on kirjeldatud alfainterferooni toimet haiguse ägenemist, on IntronA kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

#### *Neeru- ja maksatransplantaadi äratõukereaktsioon*

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfainterferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.



### *Autoantikehad ja autoimmuunsed häired*

Alfainterferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest.

Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel.

Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi jätkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoterapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

### Kaasuv kemoterapia

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfaamid, doksorubiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui ka kestust), mis olenevalt kaasuvast ravimisest võib olla eluohtlik või fataalne. Kõige sagedamini esinevad potentsiaalsed eluohtlikud või fataalsed kõrvaltoimed on mukosiit, diarröa, neutropeenia, neerukahjustus ja elektrolüütide tasakaalu häire. Suurenenud toksilisuse riski tõttu on vajalik IntronA ning kaasuvate kemoterapeutiliste ainete annuste hoolikas korrigeerimine (vt lõik 4.5). Kui IntronA-d kasutatakse koos hüdroksüureaga, võib kutaanse vaskuliidi esinemissagedus ning raskus tõusta.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (näiteks genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

#### *Monoterapia*

Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel IntronA-ga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreooosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8%-l IntronA ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas IntronA võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid, ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise C-hepatiidi ravi IntronA-ga, kontrollida seerumi kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse kilpnäärme mis tahes talitlushäire, tuleb seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib IntronA raviga alustada. Kui IntronA ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäirete viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib IntronA ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. IntronA ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes).

#### *Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes*

Ligikaudu 12%-l alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga ravitud lastest tekkis TSH taseme tõus. 4%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne IntronA ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mis tahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. IntronA raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (näiteks TSH).

#### *HCV/HIV-i koinfektsioon*

HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), on kõrgenenud oht laktatsidoosi tekkeks. IntronA ja

ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.

HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

#### *HCV/HBV koinfektsioon*

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

#### *Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused*

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suud pärast oksendamist.

#### Laboratoorsed testid

Kõikidel patsientidel tuleb enne IntronA ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

B- või C-hepatiidi ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALAT tõuseb IntronA ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib IntronA ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALAT suurenemise korral tuleb kahe nädalaste intervallidega jälgida järgnevaid maksa funktsionaalseid proove: ALAT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Patsientidel, kellel ravitakse pahaloomulist melanoomi, tuleb ravi induktsioonifaasis jälgida iga nädal ja säilitusfaasis kord kuus maksafunktsiooni, leukotsüütide hulka ja diferentseeritud verepilti.

#### Toime viljakusele

Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

#### Oluline teave mõningate IntronA koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 0,5 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Narkootiliste, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel IntronA-ga tuleb olla ettevaatlik.

IntronA koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. IntronA-d tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad näiteks ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliooni taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltre, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui kestust) (vt lõik 4.4).

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud suurenenud riskiga perifeerse neuropaatia tekkeks. Nende juhtude tekke mehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Fertiilsetel meestel tuleb IntronA-d kasutada ettevaatusega.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärarenguid. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

##### Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. IntronA-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriinravi ei tohi kasutada rasedatel naistel.

##### Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus IntronA manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (alates 6 miljonist RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas karvrakulise leukeemia korral kuni 100 miljoni RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas melanoomi korral) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks pürektsia, väsimus, peavalu ja müalgia. Pürektsia ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

### Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul IntronA-d monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ IntronA-d kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud (raviga seotud) kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 1</b> Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed ainult IntronA kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                         | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Teadmata:                                                 | Farüngiit*, viirusinfektsioon*.<br>Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit.<br>Bakteriaalne infektsioon.<br>Kopsupõletik <sup>§</sup> , sepsis.<br>B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel.                          |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                              | Leukopeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia.<br>Aplastiline aneemia.<br>Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur.                                      |
| <b>Immuunsüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                                                | Sarkoidoos, sarkoidoosi ägenemine.<br>Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), VKH sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödem, bronhokonstriksioon, anafülaksia <sup>§</sup> . |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                                                             | Hüpotüreoidism <sup>§</sup> , hüpertüreoidism <sup>§</sup> .<br>Diabeet, ägenenud diabeet.                                                                                                                                                                 |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:                                                                         | Isutus.<br>Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu.<br>Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , söögiisu kasv.                                                                                                                   |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:     | Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, erutuvus, närvilisus.<br>Segasusseisund, unehäire, libiido langus.<br>Suitsiidimõtted.<br>Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos, sealhulgas hallutsinatsioonid.<br>Mõrvamõtted, vaimse seisundi muutus <sup>§</sup> , maania, bipolaarsed häired.                                    |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Väga harv:<br>Teadmata:   | Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus.<br>Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire.<br>Perifeerne neuropaatia.<br>Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia.<br>Mononeuropaatiad, kooma <sup>§</sup> .                                                                            |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Teadmata:                                     | Ähmastunud nägemine.<br>Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu.<br>Võrkkesta hemorraagiad <sup>§</sup> , retinopatiad (sealhulgas makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus <sup>§</sup> , optiline neuriit, papilloödeem, nägemisteravuse või nägemisulatus vähene mine, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas <sup>§</sup> .<br>Seroosne võrkkesta irdumine. |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                              | Vertiigo, tinnitus.<br>Kuulmise kadu, kuulmise häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Südame häired</b><br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                           | Palpitatsioon, tahhükardia.<br>Perikardiit.<br>Kardiomüopaatia.<br>Müokardi infarkt, südame isheemia.<br>Südamepaispuudulikkus, perikardi efusioon, arütmia.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                         | Hüpertensioon.<br>Perifeerne isheemia, hüpotensioon <sup>§</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata: | Düspnoe*, köha*.<br>Ninaverejooks, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha.<br>Kopsu infiltraadid <sup>§</sup> , pneumoniit <sup>§</sup> .<br>Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon <sup>#</sup> .                                                                                                                                                               |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                               | Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia.<br>Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide.<br>Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus.<br>Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire <sup>§</sup> , keele pigmentatsioon.                           |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                       | Hepatomegalia.<br>Hepatotoksilisus (sealhulgas fataalne).                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br><br>Sage:<br><br>Väga harv:           | Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud histamine.<br>Psoriaas (esmane või ägenenud) <sup>§</sup> , makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire.<br>Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem. |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:          | Müalgia, artralgia, skeetilihaste valu.<br>Artriit.<br>Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu.                                                                                                                                                                            |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                     | Sagenenud urineerimine.<br>Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                                 | Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired.                                                                                                                                                                                 |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br><br>Sage:<br>Väga harv: | Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, pürekia <sup>§</sup> , gripitaolised sümptomid <sup>§</sup> , astenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne.<br>Valu süstekohas.<br>Süstekoha nekroos, näoturse.                                         |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                                                 | Kehakaalu langus.                                                                                                                                                                                                                                                                |

\* Need toimed ilmnesid ainult IntronA kasutamisel.

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>#</sup>Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”.

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka IntronA monoterapia korral.

C-hepatiidi korral täheldatavad kõrvaltoimed sarnanevad juhtudele, kus IntronA-d manustatakse teistsugustel näidustustel, kusjuures esineb oodatavat annusest sõltuvat esinemissageduse tõusu. Näiteks oli uuringus, kus melanoomiga patsientidele manustati adjuvantravina kõrges annuses IntronA-d, järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem kui C-hepatiidi kliinilistes uuringutes: väsimus, pürekia, lihasvalud, neutropeenia/aneemia, isutus, iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus, külmavärinad, gripitaolised sümptomid, depressioon, alopeetsia, maitsetundlikkuse muutus ja pearinglus. Kõrvaltoimete raskusaste suurenes ka suureannuselise ravi korral (WHO 3. ja 4. aste vastavalt 66%-l ja 14%-l patsientidest) võrreldes madalate annuste korral esineva kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kõrvaltoimed taandusid tavaliselt annuse korrigeerimisel.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatia, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos)

patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuunvahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sealhulgas mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste korral üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, laktaatdehüdrogenaasi, seerumi kreatiniini ja urea lämmastiku sisalduse tõus. Teatatud on mõõdukast ja tavaliselt pöörduvast pantsütopeeniast. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT-i aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnel ilma hepatiidita patsiendil, samuti mõnel kroonilise B-hepatiidiga patsiendil, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-ist.

### Lapsed ja noorukid

#### *Krooniline C-hepatiit – kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat) katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmise protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmise protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97-st lapsest kahekümnel (21%), kellest 10-l lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. 10...12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud oma lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupööretust > 15 protsentiili. Kuni 48 nädalat kestnud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsuga oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapu mõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürektsiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutroopenia tõttu.

**Tabelis 2** on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel ja noorukitel läbi viidud kahes mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 2</b> Kliinilistes uuringutes lapse- ja noorukieas patsientidel, keda raviti IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga, väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed |                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                                                 | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Viirusinfektsioon, farüngiit.<br>Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit. |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvjad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b><br>Sage: | Kasvjad (mittespetsiifilised).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                    | Aneemia, neutropeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                        | Hüpötüreoidism <sup>§</sup> .<br>Hüpertüreoidism <sup>§</sup> , virilism.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                  | Isutus.<br>Hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , hüperurikeemia, söögiisu tõus.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                             | Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus.<br>Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, ärritus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia.                                                                                     |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                | Peavalu, pearinglus.<br>Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus.                                                                                                                                                    |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Sage:                                                             | Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:                                                           | Kuumahood, kahvatus.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Sage:                              | Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine.                                                                                                                                                                                             |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                              | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu.<br>Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:                                                     | Maksafunktsiooni häired.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                 | Alopeetsia, lõõve.<br>Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapuloosne lõõve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine.                                                                            |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:                                 | Artralgia, müalgia, skeetilihaste valu.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:                                                   | Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                                 | <u>Naised</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire.<br><u>Mehed</u> : munandivalu.                                                                                                                                                                              |



|                                                                             |                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage: | Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, püreeksia <sup>§</sup> , gripisarnased sümptomid <sup>§</sup> , halb enesetunne, ärrituvus. Valu rinnakus, astenia, turse, süstekoha valu. |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                               | Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus) <sup>§</sup> .                                                                                                                          |
| <b>Vigastus ja mürgistus</b><br>Sage:                                       | Naha rebestus.                                                                                                                                                                                             |

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogilise toimeainega, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa-2b-interferoon, ATC-kood: L03AB05.

IntronA on steriilne stabiilne kõrgelt puhastatud alfa-2b-interferoon, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne alfa-2b-interferoon on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19 300 daltonit. See on saadud *E. coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b-interferooni geen.

IntronA aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset alfa-2b-interferooni proteiini vastab  $2,6 \times 10^8$  RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud on määratud, võrreldes rekombinantse alfa-2b-interferooni aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeenised ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfainterferooni. IntronA on klassifitseeritud kui rekombinantne alfa-2b-interferoon.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (näiteks reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et

see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine, nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus sihtrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimetehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi rekombinantse alfa-2b-interferooni antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

#### Krooniline B-hepatiit

Senine kliiniline kogemus 4...6 kuu jooksul alfa-2b-interferooni ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBe Ag (*hepatitis B envelope antigen*, B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen) ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Alfa-2b-interferooni on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines alfa-2b-interferooniga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

#### Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47%. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61%, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA monoterapia või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmasid 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi IntronA efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR (*polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioon) analüüsil (> 100 koopiat/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALAT-i ebanormaalse sisaldusena seerumis.

IntronA manustati annuses 3 miljonit RÜ kolm korda nädalas monoterapijana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad IntronA-ga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravirühmades (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

IntronA koosmanustamine ribaviriiniga suurendas IntronA efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks progностilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruskoopiate arv. Kõikides alarühmades võib täheldada IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes IntronA monoterapiaga. Suhteline kasu IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alarühmas, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruskoopiate arv) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda  $\geq 80\%$  ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid  $< 80\%$  raviks määratud kogusest (56% vs. 32% uuringus C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Püsiv viroloogiline ravivastus IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi |                                          |                                            |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HCV genotüüp</b>                                                                                                                            | <b>I<br/>N = 503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Kõik genotüübid</b>                                                                                                                         | <b>16%</b>                               | <b>41%</b>                                 | <b>47%</b>                           |
| <b>1. genotüüp</b>                                                                                                                             | 9%                                       | 29%                                        | 33%                                  |
| 1. genotüüp<br>$\leq 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                    | 25%                                      | 33%                                        | 45%                                  |
| 1. genotüüp<br>$> 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                       | 3%                                       | 27%                                        | 29%                                  |
| <b>2./3. genotüüp</b>                                                                                                                          | 31%                                      | 65%                                        | 79%                                  |

I IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)

I/R IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

#### *HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid*

HIV-i ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (1,5 µg/kg/nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või IntronA-d (3 milj RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või IntronA-d (3 milj. RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga  $< 800\,000$  RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

| <b>Tabel 4</b> Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel pärast IntronA manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga vs. pärast pegüleeritud alfa-2b-interferooni manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                            |                                               |                        |                                                                                                                  |                                                                   |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Uuring 1<sup>1</sup></b>                                                |                                               |                        | <b>Uuring 2<sup>2</sup></b>                                                                                      |                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg) | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg) | p-väärtus <sup>a</sup> | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (100 või 150 <sup>c</sup> µg/nädalas) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | p-väärtus <sup>b</sup> |
| Kõik                                                                                                                                                                                                                                                   | 27% (56/205)                                                               | 20% (41/205)                                  | 0,047                  | 44% (23/52)                                                                                                      | 21% (9/43)                                                        | 0,017                  |
| Genotüüp 1, 4                                                                                                                                                                                                                                          | 17% (21/125)                                                               | 6% (8/129)                                    | 0,006                  | 38% (12/32)                                                                                                      | 7% (2/27)                                                         | 0,007                  |
| Genotüüp 2, 3                                                                                                                                                                                                                                          | 44% (35/80)                                                                | 43% (33/76)                                   | 0,88                   | 53% (10/19)                                                                                                      | 47% (7/15)                                                        | 0,730                  |

RÜ = rahvusvaheline ühik, TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli hii ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb hii ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid > 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 150 µg/nädalas.

d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsientidel, 1000 mg 60...75 kg patsientidel ja 1200 mg > 75 kg patsientidel.

<sup>1</sup>Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. jt. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup>Laguno M., Murillas J., Blanco J.L. jt. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

#### Retsidiiviga patsiendid

Kahe kliinilise uuringu käigus said IntronA monoterapiat või IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfainterferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine IntronA-le efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati IntronA monoterapiat (48,6% vs. 4,7%). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALAT-i normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

#### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni või mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.

Kaplani-Meteri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97% usaldusintervalliga 95% (95%, 99%).

Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos ribaviriiniga või ilma) ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

#### Krooniline C-hepatiit lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on läbi viidud kolm kliinilist uuringut; kaks standardse interferooni ja ribaviriiniga ning üks pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Patsiendid, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini, saavutasid tõenäolisemalt ravivastuse kui patsiendid, kes said IntronA-d ja ribaviriini.

Kahes mitmekeskuselises uuringus osalenud 3...16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul IntronA-d 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas

ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% 1. genotüübiga ja 64% ≤ 12-aastaseid. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskuselises uuringus oli PVR-i määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna neis kahes mitmekeskuselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni korral ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 5**.

| <b>Tabel 5</b> Püsiv viroloogiline ravivastus eelnevalt ravimata lastel ja noorukitel |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas<br/>+<br/>ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas</b> |
| Üldine ravivastus <sup>a</sup> (n = 118)                                              | 54 (46%)*                                                                                         |
| Genotüüp 1 (n = 92)                                                                   | 33 (36%)*                                                                                         |
| Genotüüp 2/3/4 (n = 26)                                                               | 21 (81%)*                                                                                         |

\* Patsientide arv (%).

<sup>a</sup> Määratletud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel.

#### *Pikaajalise efektiivsuse andmed*

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 kroonilise C-hepatiidiga pediaatrilist patsienti pärast ravi standardse interferooniga mitmekeskuselistes uuringutes. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi lõpetamist säilis PVR kõigil peale ühe pediaatrilise isiku. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestnud püsiva ravivastuse kohta pediaatrilistel patsientidel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% (95% usaldusintervall: 95%, 100%). 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT-i tasemega isikutest püsis 98%-l (51/52) normaalne ALAT-i tase viimasel visiidil. Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga koos ribaviriiniga ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni kadumises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. See siiski ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

#### *Pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga läbi viidud uuringu tulemused*

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoopiate arvu alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi alfa-2b-peginterferooniga 60 µg/m<sup>2</sup> ja ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgest rassist, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid lõik 4.4). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 6**.

| <b>Tabel 6</b> Püsiv viroloogiline ravivastus (n <sup>a,b</sup> (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad<br>n = 107 |                   |                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                  | <b>24 nädalat</b> | <b>48 nädalat</b> |
| Kõik genotüübid                                                                                                                                                                  | 26/27 (96%)       | 44/80 (55%)       |
| Genotüüp 1                                                                                                                                                                       | -                 | 38/72 (53%)       |
| Genotüüp 2                                                                                                                                                                       | 14/15 (93%)       | -                 |
| Genotüüp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                          | 12/12 (100%)      | 2/3 (67%)         |
| Genotüüp 4                                                                                                                                                                       | -                 | 4/5 (80%)         |

a: Ravivastus oli määratletud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b: n = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja väikese viiruskoopiate arvuga (< 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja suure viiruskoopiate arvuga (≥ 600 000 RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

IntronA farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6...8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2...3 tundi või 6...7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100%.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135...273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu kaks tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisteed kasutati.

Schering-Plough' poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate IntronA patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9%-l süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2%-l kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

### Lapsed ja noorukid

IntronA süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokku võetud **tabelis 7**. IntronA ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

| <b>Tabel 7</b> Keskmise (% variatsioonikordaja) IntronA ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel |                                                                           |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Näitaja</b>                                                                                                                                                            | <b>Ribaviriin</b><br>15 mg/kg/ööpäevas jagatuna<br>2 annuseks<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 miljonit RÜ/m <sup>2</sup> 3 korda<br>nädalas<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (t)                                                                                                                                                      | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                                       |
| AUC*                                                                                                                                                                      | 29 774 (26)                                                               | 622 (48)                                                                      |
| Jälgitav kliirens l/t/kg                                                                                                                                                  | 0,27 (27)                                                                 | ei ole tehtud                                                                 |

\* AUC<sub>12</sub> (ng•t/ml) ribaviriini; AUC<sub>0-24</sub> (RÜ•t/ml) IntronA jaoks

#### Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse alfa-2b-interferooni süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenu. Annuse  $20 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul jaava makaakidele (*Macaca fascicularis*) märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnis ahvidel annuste  $100 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (välja arvatud inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuurinud on näidanud, et rekombinantne alfa-2b-interferoon ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et alfa-2b-interferoon kutsus esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline rühmades, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beetainterferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusmakaagil annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Alfa-2b-interferooni mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

#### IntronA pluss ribaviriin

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida alfa-2b-interferooni ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised juveniilse toksilisuse andmed on näidanud väikest annusest sõltuvat üldise kasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele annustati ribaviriini (vt lõik 5.3 Rebetoli ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat

Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumkloriid  
M-kresool  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Kõlblikkusaja piires võib transpordiks lahust hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,5 ml lahust (vastab 5 miljonile RÜ) sisaldub üheannuselises (I tüüpi klaasist) viaalis suletud (halbutüülkummist) korgiga ja (alumiiniumist) rõhkklambriga ning kaetud (polüpropüleenist) ümbrisega.

IntronA-d tarnitakse järgnevalt:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 1 süstal (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon;
- pakendis 6 viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiva ravimvormi ning tugevuse.

IntronA süste- või infusioonilahust võib süstida kohe, kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Täpne juhised ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vt „Kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida“).

IntronA ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks: infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada mis tahes suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.



**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb IntronA süste- või infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 10 miljonit RÜ/ml süste- või infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal süste- või infusioonilahust sisaldab 10 miljonit RÜ rekombinantset alfa-2b-interferooni, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E. coli* tüvest, 1 ml-s lahuses.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Krooniline B-hepatiit

Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (B-hepatiidiviiruse DNA (HBV-DNA) või B-hepatiidi antigeeni (HBeAg) esinemine), suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

#### Krooniline C-hepatiit

Enne IntronA ravi alustamist tuleb arvesse võtta kliiniliste uuringute tulemusi, kus on võrreldud IntronA-d pegüleeritud interferooniga (vt lõik 5.1).

#### *Täiskasvanud patsiendid*

IntronA on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed C-hepatiidiviiruse RNA (HCV-RNA) suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse IntronA kombineerimine ribaviriiniga.

#### *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA on näidustatud kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.

Otsus ravi alustamiseks tuleb teha igal juhtumil eraldi (vt lõik 4.4).

#### Karvrakuline leukeemia

Karvrakulise leukeemiaga patsientide ravi.

#### Krooniline müeloidleukeemia

##### *Monoteraapia*

Philadelphia kromosoomiga või bcr/abl translokatsioon-positiivse kroonilise müeloidleukeemia ravi täiskasvanud patsientidel.

Kliiniline kogemus näitab, et hematoloogiline ja tsütogeneetiline tugev/nõrk ravivastus saavutatakse enamikul ravitavatest patsientidest. Tugev tsütogeneetiline vastus on määratletud, kui Ph+ leukeemiliste rakkude esinemine luuüdis on < 34%. Nõrgaks loetakse ravivastust, kui Ph+ rakkude esinemine luuüdis on  $\geq 34\%$ , kuid < 90%.

#### *Kombineeritud ravi*

Alfa-2b-interferooni ja tsütarabiini kombineeritud manustamine ravi esimese 12 kuu vältel on näidanud, et võrreldes alfa-2b-interferooni monoterapiaga suureneb märgatavalt tugeva tsütogeneetilise ravivastuse määr ja pikeneb märgatavalt üldine 3-aastane elulemus.

#### Hulgimüeloom

Säilitusravina patsientidel, kellel esialgse kemoterapia järgselt on saavutatud objektiivne remissioon (müeloomivalgu taseme langus enam kui 50% võrra).

Senine kliiniline kogemus näitab, et säilitusravi alfa-2b-interferooniga pikendab remissioonifaasi (platoofaasi), kuid toimet üldisele elulemusele ei ole veenvalt näidatud.

#### Follikulaarne lümfoom

Laiaulatusliku tuumorimassiga follikulaarse lümfoomi täiendava ravimina, kombineerituna sobiva kemoterapiaga nagu CHOP-ile (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, vinkristiinist ja prednisoonist või prednisoloonist) sarnanev ravikuur. Laiaulatuslikuks loetakse tuumorit, kui esineb vähemalt üks järgnevatest tunnustest: suur tuumorikolle (> 7 cm), kolm või enam nodooset kollet (igaüks > 3 cm), üldnähud (kaalulangus > 10%, pürekia > 38 °C rohkem kui kaheksa päeva vältel või öine higistamine), põrna suurenemine üle nabajoone, organite märkimisväärse obstruktsiooni või kompressiooni sündroom, orbitaalne või epiduraalne haaratus, seroosne efusioon või leukeemia.

#### Kartsinoid-tuumorid

Lümfisõlmede ja maksa metastaasidega kartsinoid-tuumorite ja „kartsinoidse sündroomi“ ravi.

#### Pahaloomuline melanoom

Täiendava ravina patsientidel, kes on operatsiooni järgselt haigusevabad, kuid kellel on kõrge süsteemsete retsidiivide risk, näiteks esmase või korduva lümfisõlmede haaratuse korral (kliinilistel või patoloogilistel andmetel).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Valima peab sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui IntronA ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb IntronA ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

#### Krooniline B-hepatiit

Soovitav annus on 5...10 miljonit RÜ manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm<sup>3</sup>, granulotsüüte < 1000/mm<sup>3</sup>, trombotsüüte < 100 000/mm<sup>3</sup>) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50% võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm<sup>3</sup>), raske neutropeenია (< 750/mm<sup>3</sup>) või raske trombotsütopeenیا (< 70 000/mm<sup>3</sup>) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3...4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb IntronA ravi katkestada.

## Krooniline C-hepatiit

### *Täiskasvanud*

IntronA soovitatav annus täiskasvanutele on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

### *3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatakse subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

### *Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud)*

IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga. Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

### *Esmased patsiendid (täiskasvanud)*

Ribaviriiniga kombineerimisel IntronA efektiivsus suureneb. IntronA eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

#### - IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCV-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viiruskoopiate arvuga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (see tähendab kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

#### - IntronA monoterapia

IntronA monoterapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12...18 kuud.

IntronA monoterapiat soovatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

### *Esmased patsiendid (lapsed ja noorukid)*

IntronA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

#### Ravi kestus lastel ja noorukitel

- Genotüüp 1: soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saadud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust (PVR) tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96%). Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni, katkestataks ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud < 2 log<sub>10</sub> võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.
- Genotüüp 2/3: soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

### Karvrakuline leukeemia

Soovitav annus on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nii eemaldatud kui ka eemaldamata põrnaga patsientidel. Enamikul karvrakulise leukeemiaga patsientidest toimub ühe või mitme verenäitaja normaliseerumine ühe kuni kahe kuu jooksul pärast IntronA ravi algust. Kõigi kolme verenäitaja (granulotsüütide arv, trombotsüütide arv ning hemoglobiinisaldus) paranemine võib võtta aega kuus või rohkem kuud. Niisugust režiimi tuleb säilitada, välja arvatud haiguse järsu progressiooni või tugeva talumatuse ilmnemisel.

### Krooniline müeloidleukeemia

Soovitav IntronA annus on 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt. Mõningatel patsientidel on häid tulemusi saanud IntronA 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> manustamisest kord päevas subkutaanselt koos tsütarabiiniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt 10 päeva jooksul ühe kuu kohta (maksimaalne ööpäevane annus kuni 40 mg). Juhul kui jälgitakse leukotsüütide arvu, tuleb IntronA-d manustada maksimaalselt talutavas annuses (4...10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas), et säilitada hematoloogilist remissiooni.

Ravi IntronA-ga tuleb katkestada 8...12 nädalat pärast ravi algust, kui ei ole saavutatud vähemalt osalist hematoloogilist remissiooni või kliiniliselt olulist rakkude vähenemist.

### Hulgimüeloom

#### *Säilitusravi*

Platoofaasis patsientidel (müeloomivalgu hulga langus enam kui 50% võrra) võib pärast esialgset induktsiooni-kemoteraapiat alfa-2b-interferoonravi kasutada monoteraapiana, subkutaanselt, annusega 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas (igal teisel päeval).

### Follikulaarne lümfoom

Alfa-2b-interferooni võib täiendava ravina lisaks kemoteraapiale manustada subkutaanselt annuses 5 miljonit RÜ kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kestusega 18 kuud. Soovitav on kasutada CHOP-ile sarnaseid raviskeeme, kuid kliiniline kogemus on kättesaadav ainult CHVP kohta (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, teniposiidist ja prednisoloonist).

### Kartsinoid-tuumorid

Tavaline annus on 5 miljonit RÜ (3...9 miljonit RÜ) manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval). Kaugelearenenud haigusega patsiendid võivad vajada päevast annust 5 miljonit RÜ. Operatsiooni ajaks ja selle järgselt tuleb ravi ajutiselt katkestada. Ravi peab jätkuma niikaua, kuni patsient reageerib ravile alfa-2b-interferooniga.

### Pahaloomuline melanoom

Induktsioonravina manustatakse alfa-2b-interferooni veenisiseselt annuses 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas viiel päeval nädalas neljanädalase perioodi jooksul. Väljaarvestatud alfa-2b-interferooni annus lisatakse isotoonilisele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ning manustatakse tilkinfusioonina 20 min jooksul (vt lõik 6.6). Säilitusravina soovitatud annus on 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolmel päeval nädalas (igal teisel päeval) 48 nädala jooksul.

Kui alfa-2b-interferoonravi käigus tekivad rasked kõrvaltoimed, eriti kui granulotsüütide arv langeb < 500/mm<sup>3</sup> võialaniini aminotransferaas/aspartaadi aminotransferaas (ALAT/ASAT) tõuseb rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi kõrvaltoimete leevendumiseni ajutiselt katkestada. Alfa-2b-interferoonravi tuleb taas alustada eelnevast 50% võrra madalama annusega. Kui talumatus püsib ka pärast annuse korrigeerimist või kui granulotsüütide arv langeb < 250/mm<sup>3</sup> või ALAT/ASAT tõuseb rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi alfa-2b-interferooniga katkestada.

Kuigi andmed täieliku kliinilise efekti saavutamiseks optimaalse (minimaalse) vajaliku annuse kohta puuduvad, tuleb ravis kasutada soovitatud annuseid, vähendades annust toksilisuse ilmnemisel vastavalt juhistele.

IntronA-d võib manustada, kasutades kas klaasist või plastist ühekordset süstalt.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, näiteks ravimata südamepaispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitlushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompanseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsiptendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.
- IntronA kombineerimine telbivudiiniga.

#### *Lapsed ja noorukid*

- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### **Psühhiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS)**

Mõnede patsientide puhul IntronA ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsisid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastel ja noorukitel on enesetapumõtetest ja -katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Samaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfainterferoonidega on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidi- või tapismõtteid, on soovitatav ravi IntronA-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

#### *Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid*

Kui IntronA ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsisid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

#### *Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid*

HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanep jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldaselt määralt tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi

ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

### **Lapsed ja noorukid: kasvamine ja areng (krooniline C-hepatiit)**

Interferooni (standardne ja pegüleeritud) ja ribaviriini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3...17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standardse interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiiline langus pikkuse protsentiilis võrreldes ravieelsega) 21%-l lastest (n = 20), vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat. 10 kuni 12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud lõpliku täiskasvanuea kehapiikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili.

#### *Kasu/riski hindamine lastel igal juhtumil eraldi*

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapiikkus lühem.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, näiteks haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (näiteks kaasnev HIV-infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoosilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta seksuaalsele küpsemisele.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on IntronA ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravimi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete korral ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

*Kõrvaltoimed, sealhulgas koagulatsioonhäitajate hüübivusaja pikenemine ja maksa kõrvalekalde*  
Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks muuta patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi IntronA-ga. IntronA suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski.

Kroonilise hepatiidiga patsientidel tuleb IntronA ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsioonihäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada.

Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksafunktsiooni.

#### *Hüpotensioon*

IntronA ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

#### *Adekvaatse vedelikubilansi vajadus*

IntronA ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

#### *Pürektsia*

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja pürektsiaga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva pürektsia põhjused.

#### *Patsiendid, kellel on nõrgestavad meditsiinilised seisundid*

IntronA-d tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve korral. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga patsientidega.

#### *Kopsuhaigusseisundid*

Kopsuinfiltre, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürekia, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülevõttel ilmnevad kopsuinfiltreid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi alfainterferooniga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravil alfainterferooniga, on seda kirjeldatud ka alfainterferoonravi saavatel onkoloogilistel patsientidel. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

#### *Silmi puudutavad kõrvaltoimed*

Harvadel juhtudel tekivad alfainterferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sealhulgas võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal, seroosne võrkkesta irdumine ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes IntronA ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, näiteks suhkurtõbe või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on ravi ajal IntronA-ga soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda IntronA ravi katkestamist.

#### *Teadvushäire, kooma ja entsefalopaatia*

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sealhulgas entsefalopaatia juhtusid, on kirjeldatud mõnel enamasti vanemal patsiendil, kes on saanud ravi suuremates annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on suurte IntronA annuste kasutamisel esinenud krampe.

#### *Olemasolevate südame kõrvalekalletega patsiendid*

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südamepaispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb IntronA ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka IntronA ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

#### *Hüpertriglütserideemia*

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

#### *Psoriaasi ja sarkoidoosiga patsiendid*

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel patsientidel on kirjeldatud alfainterferooni toimet haiguse ägenemist, on IntronA kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.

#### *Neeru- ja maksatransplantaadi äratõukereaktsioon*

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfainterferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.



### *Autoantikehad ja autoimmuunsed häired*

Alfainterferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest.

Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel.

Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi jätkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoterapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatooset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

### Kaasuv kemoterapia

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfaamid, doksorubiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui ka kestust), mis olenevalt kaasuvast ravimist võib olla eluohtlik või fataalne. Kõige sagedamini esinevad potentsiaalsed eluohtlikud või fataalsed kõrvaltoimed on mukosiit, diarröa, neutropeenja, neerukahjustus ja elektrolüütide tasakaalu häire. Suurenenud toksilisuse riski tõttu on vajalik IntronA ning kaasuvate kemoterapeutiliste ainete annuste hoolikas korrigeerimine (vt lõik 4.5). Kui IntronA-d kasutatakse koos hüdroksüureaga, võib kutaanse vaskuliidi esinemissagedus ning raskus tõusta.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (näiteks genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

#### *Monoterapia*

Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel IntronA-ga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreooosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8%-l IntronA ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas IntronA võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid, ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise C-hepatiidi ravi IntronA-ga, kontrollida seerumi kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse kilpnäärme mis tahes talitlushäire, tuleb seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib IntronA raviga alustada. Kui IntronA ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäirete viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib IntronA ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. IntronA ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes).

#### *Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes*

Ligikaudu 12%-l alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga ravitud lastest tekkis TSH taseme tõus. 4%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne IntronA ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mis tahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. IntronA raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (näiteks TSH).

#### *HCV/HIV-i koinfektsioon*

HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), on kõrgeenenud oht laktatsidoosi tekkeks. IntronA ja

ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.

HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

#### *HCV/HBV koinfektsioon*

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

#### *Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused*

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suud pärast oksendamist.

#### Laboratoorsed testid

Kõikidel patsientidel tuleb enne IntronA ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

B- või C-hepatiidi ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALAT tõuseb IntronA ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib IntronA ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALAT suurenemise korral tuleb kahe nädalaste intervallidega jälgida järgnevaid maksa funktsionaalseid proove: ALAT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Patsientidel, kellel ravitakse pahaloomulist melanoomi, tuleb ravi induktsioonifaasis jälgida iga nädal ja säilitusfaasis kord kuus maksafunktsiooni, leukotsüütide hulka ja diferentseeritud verepilti.

#### Toime viljakusele

Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

#### Oluline teave mõningate IntronA koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 1 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Narkootiliste, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel IntronA-ga tuleb olla ettevaatlik.

IntronA koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. IntronA-d tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad näiteks ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofüllüüni taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltre, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui kestust) (vt lõik 4.4).

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud suurenenud riskiga perifeerse neuropaatia tekkeks. Nende juhtude tekke mehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Fertiilsetel meestel tuleb IntronA-d kasutada ettevaatusega.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärenguid. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet).

##### Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. IntronA-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriinravi ei tohi kasutada rasedatel naistel.

##### Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitsemist.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus IntronA manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (alates 6 miljonist RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas karvrakulise leukeemia korral kuni 100 miljoni RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas melanoomi korral) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks püreksia, väsimus, peavalu ja müalgia. Püreksia ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

### Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul IntronA-d monoteraapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ IntronA-d kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud (raviga seotud) kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 1</b> Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed ainult IntronA kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                         | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Teadmata:                                                 | Farüngiit*, viirusinfektsioon*.<br>Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit.<br>Bakteriaalne infektsioon.<br>Kopsupõletik <sup>§</sup> , sepsis.<br>B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel.                          |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                              | Leukopeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia.<br>Aplastiline aneemia.<br>Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur.                                      |
| <b>Immuunsüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                                                | Sarkoidoos, sarkoidoosi ägenemine.<br>Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), VKH sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödem, bronhokonstriksioon, anafülaksia <sup>§</sup> . |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                                                             | Hüpotüreoidism <sup>§</sup> , hüpertüreoidism <sup>§</sup> .<br>Diabeet, ägenenud diabeet.                                                                                                                                                                 |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:                                                                         | Isutus.<br>Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu.<br>Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , söögiisu kasv.                                                                                                                   |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:     | Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, erutuvus, närvilisus.<br>Segasusseisund, unehäire, libiido langus.<br>Suitsiidimõtted.<br>Suitsiid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos, sealhulgas hallutsinatsioonid.<br>Mõrvamõtted, vaimse seisundi muutus <sup>§</sup> , maania, bipolaarsed häired.                                |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Väga harv:<br>Teadmata:   | Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus.<br>Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire.<br>Perifeerne neuropaatia.<br>Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvusehäire, entsefalopaatia.<br>Mononeuropaatiad, kooma <sup>§</sup> .                                                                        |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Teadmata:                                     | Ähmastunud nägemine.<br>Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu.<br>Võrkkesta hemorraagiad <sup>§</sup> , retinopaatia (sealhulgas makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus <sup>§</sup> , optiline neuriit, papilloödeem, nägemisteravuse või nägemisulatus väheneb, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas <sup>§</sup> .<br>Seroosne võrkkesta irdumine. |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                              | Vertiigo, tinnitus.<br>Kuulmise kadu, kuulmise häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Südame häired</b><br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                           | Palpitatsioon, tahhükardia.<br>Perikardiit.<br>Kardiomüopaatia.<br>Müokardi infarkt, südame isheemia.<br>Südamepaispuudulikkus, perikardi efusioon, arütmia.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                         | Hüpertensioon.<br>Perifeerne isheemia, hüpotensioon <sup>§</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata: | Düspnoe*, köha*.<br>Ninaverejooks, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha.<br>Kopsu infiltraadid <sup>§</sup> , pneumoniit <sup>§</sup> .<br>Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon <sup>#</sup> .                                                                                                                                                           |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                               | Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia.<br>Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide.<br>Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritsus.<br>Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire <sup>§</sup> , keele pigmentatsioon.                       |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                       | Hepatomegalia.<br>Hepatotoksilisus (sealhulgas fataalne).                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br><br>Sage:<br><br>Väga harv:           | Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud histamine.<br>Psoriaas (esmane või ägenenud) <sup>§</sup> , makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire.<br>Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem. |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:          | Müalgia, artralgia, skeetilihaste valu.<br>Artriit.<br>Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu.                                                                                                                                                                            |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                     | Sagenenud urineerimine.<br>Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom.                                                                                                                                                                                     |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                                 | Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired.                                                                                                                                                                                 |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br><br>Sage:<br>Väga harv: | Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, pürektsia <sup>§</sup> , gripitaolised sümptomid <sup>§</sup> , astenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne.<br>Valu süstekohas.<br>Süstekoha nekroos, näoturse.                                       |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                                                 | Kehakaalu langus.                                                                                                                                                                                                                                                                |

\* Need toimed ilmnesid ainult IntronA kasutamisel.

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

<sup>#</sup>Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”.

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka IntronA monoterapias korral.

C-hepatiidi korral täheldatavad kõrvaltoimed sarnanevad juhtudele, kus IntronA-d manustatakse teistsugustel näidustustel, kusjuures esineb oodatavat annusest sõltuvat esinemissageduse tõusu. Näiteks oli uuringus, kus melanoomiga patsientidele manustati adjuvantravina kõrges annuses IntronA-d, järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem kui C-hepatiidi kliinilistes uuringutes: väsimus, pürektsia, lihasvalud, neutropeenia/aneemia, isutus, iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus, külmavärinad, gripitaolised sümptomid, depressioon, alopeetsia, maitsetundlikkuse muutus ja pearinglus. Kõrvaltoimete raskusaste suurenes ka suureannuselise ravi korral (WHO 3. ja 4. aste vastavalt 66%-l ja 14%-l patsientidest) võrreldes madalate annuste korral esineva kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kõrvaltoimed taandusid tavaliselt annuse korrigeerimisel.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatia, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos)

patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuunvahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sealhulgas mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste korral üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, laktaatdehüdrogenaasi, seerumi kreatiniini ja urea lämmastiku sisalduse tõus. Teatatud on mõõdukast ja tavaliselt pöörduvast pantsütopeeniast. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT-i aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnel ilma hepatiidita patsiendil, samuti mõnel kroonilise B-hepatiidiga patsiendil, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-ist.

### Lapsed ja noorukid

#### *Krooniline C-hepatiit – kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat) katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97-st lapsest kahekümnel (21%), kellest 10-l lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. 10...12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud oma lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeedust > 15 protsentiili. Kuni 48 nädalat kestnud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsuga oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapu mõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürektsiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutroopenia tõttu.

**Tabelis 2** on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel ja noorukitel läbi viidud kahes mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 2</b> Kliinilistes uuringutes lapse- ja noorukieas patsientidel, keda raviti IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga, väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed |                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                                                 | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                 |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Viirusinfektsioon, farüngiit.<br>Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit. |

|                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvjad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b><br>Sage: | Kasvjad (mittespetsiifilised).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                    | Aneemia, neutropeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                        | Hüpötüreoidism <sup>§</sup> .<br>Hüpertüreoidism <sup>§</sup> , virilism.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                  | Isutus.<br>Hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , hüperurikeemia, söögiisu tõus.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                             | Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus.<br>Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, ärritus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia.                                                                                     |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                | Peavalu, pearinglus.<br>Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüperesteesia, kontsentreerumishäired, unisus.                                                                                                                                                    |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Sage:                                                             | Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:                                                           | Kuumahood, kahvatus.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Sage:                              | Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine.                                                                                                                                                                                             |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                              | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu.<br>Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:                                                     | Maksafunktsiooni häired.                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                 | Alopeetsia, lõõve.<br>Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapuloosne lõõve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine.                                                                            |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:                                 | Artralgia, müalgia, skeetilihaste valu.                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:                                                   | Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus.                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                                 | <u>Naised</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire.<br><u>Mehed</u> : munandivalu.                                                                                                                                                                              |



|                                                                             |                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage: | Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, pürekia <sup>§</sup> , gripisarnased sümptomid <sup>§</sup> , halb enesetunne, ärrituvus. Valu rinnakus, astenia, turse, süstekoha valu. |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                               | Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus) <sup>§</sup> .                                                                                                                        |
| <b>Vigastus ja mürgistus</b><br>Sage:                                       | Naha rebestus.                                                                                                                                                                                           |

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

### 4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogilise toimeainega, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa-2b-interferoon, ATC-kood: L03AB05.

IntronA on steriilne stabiilne kõrgelt puhastatud alfa-2b-interferoon, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne alfa-2b-interferoon on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19 300 daltonit. See on saadud *E. coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b-interferooni geen.

IntronA aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset alfa-2b-interferooni proteiini vastab  $2,6 \times 10^8$  RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud on määratud, võrreldes rekombinantse alfa-2b-interferooni aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeenised ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfainterferooni. IntronA on klassifitseeritud kui rekombinantne alfa-2b-interferoon.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraaniretseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (näiteks reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et

see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine, nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus sihtrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimetehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi rekombinantse alfa-2b-interferooni antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

#### Krooniline B-hepatiit

Senine kliiniline kogemus 4...6 kuu jooksul alfa-2b-interferooni ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBe Ag (*hepatitis B envelope antigen*, B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen) ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Alfa-2b-interferooni on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines alfa-2b-interferooniga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

#### Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47%. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61%, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA monoterapia või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmasid 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi IntronA efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR (*polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioon) analüüsil (> 100 koopiat/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALAT-i ebanormaalse sisaldusena seerumis.

IntronA manustati annuses 3 miljonit RÜ kolm korda nädalas monoterapijana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad IntronA-ga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravirühmades (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

IntronA koosmanustamine ribaviriiniga suurendas IntronA efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks progностilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruskoopiate arv. Kõikides alarühmades võib täheldada IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes IntronA monoterapiaga. Suhteline kasu IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alarühmas, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruskoopiate arv) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda  $\geq 80\%$  ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid  $< 80\%$  raviks määratud kogusest (56% vs. 32% uuringus C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Püsiv viroloogiline ravivastus IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi |                                          |                                            |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HCV genotüüp</b>                                                                                                                            | <b>I<br/>N = 503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Kõik genotüübid</b>                                                                                                                         | <b>16%</b>                               | <b>41%</b>                                 | <b>47%</b>                           |
| <b>1. genotüüp</b>                                                                                                                             | 9%                                       | 29%                                        | 33%                                  |
| 1. genotüüp<br>$\leq 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                    | 25%                                      | 33%                                        | 45%                                  |
| 1. genotüüp<br>$> 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                       | 3%                                       | 27%                                        | 29%                                  |
| <b>2./3. genotüüp</b>                                                                                                                          | 31%                                      | 65%                                        | 79%                                  |

I IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)

I/R IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

#### *HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid*

HIV-i ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (1,5 µg/kg/nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või IntronA-d (3 milj RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud ühekeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või IntronA-d (3 milj. RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga  $< 800\ 000$  RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

| <b>Tabel 4</b> Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel pärast IntronA manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga vs. pärast pegüleeritud alfa-2b-interferooni manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                            |                                               |                        |                                                                                                                  |                                                                   |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Uuring 1<sup>1</sup></b>                                                |                                               |                        | <b>Uuring 2<sup>2</sup></b>                                                                                      |                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg) | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg) | p-väärtus <sup>a</sup> | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (100 või 150 <sup>c</sup> µg/nädalas) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | p-väärtus <sup>b</sup> |
| Kõik                                                                                                                                                                                                                                                   | 27% (56/205)                                                               | 20% (41/205)                                  | 0,047                  | 44% (23/52)                                                                                                      | 21% (9/43)                                                        | 0,017                  |
| Genotüüp 1, 4                                                                                                                                                                                                                                          | 17% (21/125)                                                               | 6% (8/129)                                    | 0,006                  | 38% (12/32)                                                                                                      | 7% (2/27)                                                         | 0,007                  |
| Genotüüp 2, 3                                                                                                                                                                                                                                          | 44% (35/80)                                                                | 43% (33/76)                                   | 0,88                   | 53% (10/19)                                                                                                      | 47% (7/15)                                                        | 0,730                  |

RÜ = rahvusvaheline ühik, TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli hii ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb hii ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid > 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 150 µg/nädalas.

d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsientidel, 1000 mg 60...75 kg patsientidel ja 1200 mg > 75 kg patsientidel.

<sup>1</sup> Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. jt. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup> Laguno M., Murillas J., Blanco J.L. jt. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

#### Retsidiiviga patsiendid

Kahe kliinilise uuringu käigus said IntronA monoterapiat või IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfainterferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine IntronA-le efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati IntronA monoterapiat (48,6% vs. 4,7%). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALAT-i normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

#### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Laiaulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni või mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.

Kaplani-Meteri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97% usaldusintervalliga 95% (95%, 99%).

Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos ribaviriiniga või ilma) ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

#### Krooniline C-hepatiit lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on läbi viidud kolm kliinilist uuringut; kaks standardse interferooni ja ribaviriiniga ning üks pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Patsiendid, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini, saavutasid tõenäolisemalt ravivastuse kui patsiendid, kes said IntronA-d ja ribaviriini.

Kahes mitmekeskuselises uuringus osalenud 3...16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul IntronA-d 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas

ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% 1. genotüübiga ja 64% ≤ 12-aastaseid. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskuselises uuringus oli PVR-i määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna neis kahes mitmekeskuselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni korral ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 5**.

| <b>Tabel 5</b> Püsiv viroloogiline ravivastus eelnevalt ravimata lastel ja noorukitel |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas<br/>+<br/>ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas</b> |
| Üldine ravivastus <sup>a</sup> (n = 118)                                              | 54 (46%)*                                                                                         |
| Genotüüp 1 (n = 92)                                                                   | 33 (36%)*                                                                                         |
| Genotüüp 2/3/4 (n = 26)                                                               | 21 (81%)*                                                                                         |

\* Patsientide arv (%).

<sup>a</sup> Määratletud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel.

#### *Pikaajalise efektiivsuse andmed*

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 kroonilise C-hepatiidiga pediaatrilist patsienti pärast ravi standardse interferooniga mitmekeskuselistes uuringutes. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi lõpetamist säilis PVR kõigil peale ühe pediaatrilise isiku. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestnud püsiva ravivastuse kohta pediaatrilistel patsientidel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% (95% usaldusintervall: 95%, 100%). 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT-i tasemega isikutest püsis 98%-l (51/52) normaalne ALAT-i tase viimasel visiidil. Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga koos ribaviriiniga ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni kadumises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. See siiski ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

#### *Pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga läbi viidud uuringu tulemused*

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoopiate arvu alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi alfa-2b-peginterferooniga 60 µg/m<sup>2</sup> ja ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgest rassist, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid lõik 4.4). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 6**.

| <b>Tabel 6</b> Püsiv viroloogiline ravivastus ( $n^{a,b}$ (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad<br>$n = 107$ |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                              | <b>24 nädalat</b> | <b>48 nädalat</b> |
| Kõik genotüübid                                                                                                                                                              | 26/27 (96%)       | 44/80 (55%)       |
| Genotüüp 1                                                                                                                                                                   | -                 | 38/72 (53%)       |
| Genotüüp 2                                                                                                                                                                   | 14/15 (93%)       | -                 |
| Genotüüp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | 12/12 (100%)      | 2/3 (67%)         |
| Genotüüp 4                                                                                                                                                                   | -                 | 4/5 (80%)         |

a: Ravivastus oli määratletud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b:  $n$  = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja väikese viiruskoopiate arvuga ( $< 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja suure viiruskoopiate arvuga ( $\geq 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

IntronA farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6...8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2...3 tundi või 6...7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100%.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135...273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu kaks tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisteed kasutati.

Schering-Plough' poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate IntronA patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9%-l süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2%-l kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

### Lapsed ja noorukid

IntronA süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokku võetud **tabelis 7**. IntronA ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

| <b>Tabel 7</b> Keskmise (% variatsioonikordaja) IntronA ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel |                                                                           |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Näitaja</b>                                                                                                                                                            | <b>Ribaviriin</b><br>15 mg/kg/ööpäevas jagatuna<br>2 annuseks<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 miljonit RÜ/m <sup>2</sup> 3 korda<br>nädalas<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (t)                                                                                                                                                      | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                                       |
| AUC*                                                                                                                                                                      | 29 774 (26)                                                               | 622 (48)                                                                      |
| Jälgitav kliirens l/t/kg                                                                                                                                                  | 0,27 (27)                                                                 | ei ole tehtud                                                                 |

\* AUC<sub>12</sub> (ng•t/ml) ribaviriini; AUC<sub>0-24</sub> (RÜ•t/ml) IntronA jaoks

#### Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse alfa-2b-interferooni süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenu. Annuse  $20 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul jaava makaakidele (*Macaca fascicularis*) märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnis ahvidel annuste  $100 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (välja arvatud inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuurinud on näidanud, et rekombinantne alfa-2b-interferoon ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et alfa-2b-interferoon kutsus esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline rühmades, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beetainterferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusmakaagil annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Alfa-2b-interferooni mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

#### IntronA pluss ribaviriin

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida alfa-2b-interferooni ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised juveniilse toksilisuse andmed on näidanud väikest annusest sõltuvat üldise kasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele annustati ribaviriini (vt lõik 5.3 Rebetoli ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat

Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumkloriid  
M-kresool  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikkusaeg

18 kuud.

Kõlblikkusaja piires võib transpordiks lahust hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1 ml lahust (vastab 10 miljonile RÜ) sisaldub üheannuselises (I tüüpi klaasist) viaalis suletud (halbutüülkummist) korgiga ja (alumiiniumist) rõhkklambriga ning kaetud (polüpropüleenist) ümbrisega.

IntronA-d tarnitakse järgnevalt:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 1 süstal (2 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon;
- pakendis 6 viaali, 6 süstalt (2 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 12 süstalt (2 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiva ravimvormi ning tugevuse.

IntronA süste- või infusioonilahust võib süstida kohe, kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Täpne juhised ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vt „Kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida“).

IntronA ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks: infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada mis tahes suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.



**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb IntronA süste- või infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 18 miljonit RÜ/3 ml süste- või infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal süste- või infusioonilahust sisaldab 18 miljonit RÜ rekombinantset alfa-2b-interferooni, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E. coli* tüvest, 3 ml-s lahuses.

Üks ml lahust sisaldab 6 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Krooniline B-hepatiit

Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (B-hepatiidiviiruse DNA (HBV-DNA) või B-hepatiidi antigeeni (HbeAg) esinemine), suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

#### Krooniline C-hepatiit

Enne IntronA ravi alustamist tuleb arvesse võtta kliiniliste uuringute tulemusi, kus on võrreldud IntronA-d pegüleeritud interferooniga (vt lõik 5.1).

#### *Täiskasvanud patsiendid*

IntronA on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed C-hepatiidiviiruse RNA (HCV-RNA) suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse IntronA kombineerimine ribaviriiniga.

#### *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA on näidustatud kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.

Otsus ravi alustamiseks tuleb teha igal juhtumil eraldi (vt lõik 4.4).

#### Karvrakuline leukeemia

Karvrakulise leukeemiaga patsientide ravi.

### Krooniline müeloidleukeemia

#### *Monoteraapia*

Philadelphia kromosoomiga või bcr/abl translokatsioon-positiivse kroonilise müeloidleukeemia ravi täiskasvanud patsientidel.

Kliiniline kogemus näitab, et hematoloogiline ja tsütogeneetiline tugev/nõrk ravivastus saavutatakse enamikul ravitavatest patsientidest. Tugev tsütogeneetiline vastus on määratletud, kui Ph<sup>+</sup> leukeemiliste rakkude esinemine luuüdis on < 34%. Nõrgaks loetakse ravivastust, kui Ph<sup>+</sup> rakkude esinemine luuüdis on ≥ 34%, kuid < 90%.

#### *Kombineeritud ravi*

Alfa-2b-interferooni ja tsütaraabiini kombineeritud manustamine ravi esimese 12 kuu vältel on näidanud, et võrreldes alfa-2b-interferooni monoteraapiaga suureneb märgatavalt tugeva tsütogeneetilise ravivastuse määr ja pikeneb märgatavalt üldine 3-aastane elulemus.

### Hulgimüeloom

Säilitusravina patsientidel, kellel esialgse kemoteraapia järgselt on saavutatud objektiivne remissioon (müeloomivalgu taseme langus enam kui 50% võrra).

Senine kliiniline kogemus näitab, et säilitusravi alfa-2b-interferooniga pikendab remissioonifaasi (platoofaasi), kuid toimet üldisele elulemusele ei ole veenvalt näidatud.

### Follikulaarne lümfoom

Laiaulatusliku tuumorimassiga follikulaarse lümfoomi täiendava ravimina, kombineerituna sobiva kemoteraapiaga nagu CHOP-ile (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubitsiinist, vinkristiinist ja prednisoonist või prednisoloonist) sarnanev ravikuur. Laiaulatuslikuks loetakse tuumorit, kui esineb vähemalt üks järgnevatest tunnustest: suur tuumorikolle (> 7 cm), kolm või enam nodooset kollet (igaüks > 3 cm), üldnähud (kaalulangus > 10%, püreeksia > 38 °C rohkem kui kaheksa päeva vältel või öine higistamine), põrna suurenemine üle nabajoone, organite märkimisväärse obstruktsiooni või kompressiooni sündroom, orbitaalne või epiduraalne haaratuse, seroosne efusioon või leukeemia.

### Kartsinoid-tuumorid

Lümfisõlmede ja maksa metastaasidega kartsinoid-tuumorite ja „kartsinoidse sündroomi“ ravi.

### Pahaloomuline melanoom

Täiendava ravina patsientidel, kes on operatsioonijärgselt haigusevabad, kuid kellel on kõrge süsteemsete retsidiivide risk, näiteks esmase või korduva lümfisõlmede haaratuse korral (kliinilistel või patoloogilistel andmetel).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Valima peab sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui IntronA ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb IntronA ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

### Krooniline B-hepatiit

Soovitav annus on 5...10 miljonit RÜ manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm<sup>3</sup>, granulotsüüte < 1000/mm<sup>3</sup>, trombotsüüte < 100 000/mm<sup>3</sup>) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50% võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm<sup>3</sup>), raske neutropeenia (< 750/mm<sup>3</sup>) või raske trombotsütopeenia (< 70 000/mm<sup>3</sup>) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3...4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb IntronA ravi katkestada.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Täiskasvanud*

IntronA soovitatav annus täiskasvanutele on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

#### *3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatakse subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

#### *Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud)*

IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga. Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

#### *Esmased patsiendid (täiskasvanud)*

Ribaviriiniga kombineerimisel IntronA efektiivsus suureneb. IntronA eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

#### *- IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga*

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCV-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viiruskoopiate arvuga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (see tähendab kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

#### *- IntronA monoterapia*

IntronA monoterapia optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12...18 kuud.

IntronA monoterapiat soovitatatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

#### *Esmased patsiendid (lapsed ja noorukid)*

IntronA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

#### *Ravi kestus lastel ja noorukitel*

- Genotüüp 1: soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saadud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust (PVR) tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96%). Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas

patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni, katkestatakse ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud  $< 2 \log_{10}$  võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.

- Genotüüp 2/3: soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

#### Karvrakuline leukeemia

Soovitatav annus on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nii eemaldatud kui ka eemaldamata põrnaga patsientidel. Enamikul karvrakulise leukeemiaga patsientidest toimub ühe või mitme verenäitaja normaliseerumine ühe kuni kahe kuu jooksul pärast IntronA ravi algust. Kõigi kolme verenäitaja (granulotsüütide arv, trombotsüütide arv ning hemoglobiinisaldus) paranemine võib võtta aega kuus või rohkem kuud. Niisugust režiimi tuleb säilitada, välja arvatud haiguse järsu progressiooni või tugeva talumatuse ilmnemisel.

#### Krooniline müeloidleukeemia

Soovitatav IntronA annus on 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt. Mõningatel patsientidel on häid tulemusi saadud IntronA 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> manustamisest kord päevas subkutaanselt koos tsütarabiiniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt 10 päeva jooksul ühe kuu kohta (maksimaalne ööpäevane annus kuni 40 mg). Juhul kui jälgitakse leukotsüütide arvu, tuleb IntronA-d manustada maksimaalselt talutavas annuses (4...10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas), et säilitada hematoloogilist remissiooni.

Ravi IntronA-ga tuleb katkestada 8...12 nädalat pärast ravi algust, kui ei ole saavutatud vähemalt osalist hematoloogilist remissiooni või kliiniliselt olulist rakkude vähenemist.

#### Hulgimüeloom

##### Säilitusravi

Platoofaasis patsientidel (müeloomivalgu hulga langus enam kui 50% võrra) võib pärast esialgset induktsiooni-kemoteraapiat alfa-2b-interferoonravi kasutada monoteraapiana, subkutaanselt, annusega 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas (igal teisel päeval).

##### Follikulaarne lümfoom

Alfa-2b-interferooni võib täiendava ravina lisaks kemoteraapiale manustada subkutaanselt annuses 5 miljonit RÜ kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kestusega 18 kuud. Soovitatav on kasutada CHOP-ile sarnaseid raviskeeme, kuid kliiniline kogemus on kättesaadav ainult CHVP kohta (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubiinist, teniposiidist ja prednisoloonist).

#### Kartsinoid-tuumorid

Tavaline annus on 5 miljonit RÜ (3...9 miljonit RÜ) manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval). Kaugelearenenud haigusega patsiendid võivad vajada päevast annust 5 miljonit RÜ. Operatsiooni ajaks ja selle järgselt tuleb ravi ajutiselt katkestada. Ravi peab jätkuma niikaua, kuni patsient reageerib ravile alfa-2b-interferooniga.

#### Pahaloomuline melanoom

Induktsioonravina manustatakse alfa-2b-interferooni veenisiseselt annuses 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas viiel päeval nädalas neljanädalase perioodi jooksul. Väljaarvestatud alfa-2b-interferooni annus lisatakse isotoonilisele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ning manustatakse tilkinfusioonina 20 min jooksul (vt lõik 6.6). Säilitusravina soovitatud annus on 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolmel päeval nädalas (igal teisel päeval) 48 nädala jooksul.

Kui alfa-2b-interferoonravi käigus tekivad rasked kõrvaltoimed, eriti kui granulotsüütide arv langeb  $< 500/\text{mm}^3$  võialaniini aminotransferaas/aspartaadi aminotransferaas (ALAT/ASAT) tõuseb rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi kõrvaltoimete leevendumiseni ajutiselt katkestada. Alfa-2b-interferoonravi tuleb taas alustada eelnevast 50% võrra madalama annusega. Kui talumatus püsib ka pärast annuse korrigeerimist või kui granulotsüütide arv langeb  $< 250/\text{mm}^3$  või ALAT/ASAT tõuseb rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi alfa-2b-interferooniga katkestada.

Kuigi andmed täieliku kliinilise efekti saavutamiseks optimaalse (minimaalse) vajaliku annuse kohta puuduvad, tuleb ravis kasutada soovitatud annuseid, vähendades annust toksilisuse ilmnemisel vastavalt juhiste.

IntronA-d võib manustada, kasutades kas klaasist või plastist ühekordset süstalt.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, näiteks ravimata südamepaispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitlushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsiptendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.
- IntronA kombineerimine telbivudiiniga.

#### *Lapsed ja noorukid*

- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### **Psühhiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS)**

Mõnede patsientide puhul on IntronA ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastel ja noorukitel on enesetapumõtetest ja -katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfainterferoonidega on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, mania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidi- või tapismõtteid, on soovitatav ravi IntronA-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

#### *Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid*

Kui IntronA ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

#### *Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid*

HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanep jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi

vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldaselt määratleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

### **Lapsed ja noorukid: kasvamine ja areng (krooniline C-hepatiit)**

Interferooni (standardne ja pegüleeritud) ja ribaviirini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3...17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standardse interferooni ja ribaviirini kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiiline langus pikkuse protsentilis võrreldes ravieelsega) 21%-l lastest (n = 20), vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat. 10 kuni 12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud lõpliku täiskasvanuea kehapiikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili.

#### *Kasu/riski hindamine lastel igal juhtumil eraldi*

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapiikkus lühem.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, näiteks haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (näiteks kaasnev HIV-infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoosilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta seksuaalsele küpsemisele.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on IntronA ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete korral ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

*Kõrvaltoimed, sealhulgas koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine ja maksa kõrvalekalded*  
Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks muuta patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi IntronA-ga. IntronA suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski.

Kroonilise hepatiidiga patsientidel tuleb IntronA ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada. Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksafunktsiooni.

#### *Hüpotensioon*

IntronA ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

#### *Adekvatse vedelikubilansi vajadus*

IntronA ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutuda kaotatud vedelikumahu asendamine.

### *Pürekсия*

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja pürekсияga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva pürekсия põhjused.

### *Patsiendid, kellel on nõrgestavad meditsiinilised seisundid*

IntronA-d tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve korral. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga patsientidega.

### *Kopsuhaigusseisundid*

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürekсия, köha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülesvõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi alfainterferooniga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravil alfainterferooniga, on seda kirjeldatud ka alfainterferoonravi saavatel onkoloogilistel patsientidel. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

### *Silmi puudutavad kõrvaltoimed*

Harvadel juhtudel tekivad alfainterferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sealhulgas võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal, seroosne võrkkesta irdumine ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes IntronA ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, näiteks suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on ravi ajal IntronA-ga soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda IntronA ravi katkestamist.

### *Teadvushäire, kooma ja entsefalopaatia*

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sealhulgas entsefalopaatia juhtusid, on kirjeldatud mõnel enamasti vanemal patsiendil, kes on saanud ravi suuremates annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on suurte IntronA annuste kasutamisel esinenud krampe.

### *Olemasolevate südame kõrvalekalletega patsiendid*

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südamepaispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb IntronA ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugelearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka IntronA ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

### *Hüpertriglütserideemia*

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

### *Psoriaasi ja sarkoidoosiga patsiendid*

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel patsientidel on kirjeldatud alfainterferooni toimet haiguse ägenemist, on IntronA kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.



### *Neeru- ja maksatransplantaadi äratõukereaktsioon*

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfainterferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

### *Autoantikehad ja autoimmuunsed häired*

Alfainterferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest.

Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel.

Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi jätkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoterapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatoosset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

### Kaasuv kemoterapia

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfamiid, doksorubiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui ka kestust), mis olenevalt kaasuvast ravimist võib olla eluohtlik või fataalne. Kõige sagedamini esinevad potentsiaalsed eluohtlikud või fataalsed kõrvaltoimed on mukosiit, diarröa, neutropeenia, neerukahjustus ja elektrolüütide tasakaalu häire. Suurenenud toksilisuse riski tõttu on vajalik IntronA ning kaasuvate kemoterapeutiliste ainete annuste hoolikas korrigeerimine (vt lõik 4.5). Kui IntronA-d kasutatakse koos hüdroksüureaga, võib kutaanse vaskuliidi esinemissagedus ning raskus tõusta.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (näiteks genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

#### *Monoterapia*

Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel IntronA-ga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreooosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8%-l IntronA ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas IntronA võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid, ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise C-hepatiidi ravi IntronA-ga, kontrollida seerumi kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse kilpnäärme mis tahes talitlushäire, tuleb seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib IntronA raviga alustada. Kui IntronA ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäirete viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib IntronA ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. IntronA ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes).

#### *Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes*

Ligikaudu 12%-l alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga ravitud lastest tekkis TSH taseme tõus. 4%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne IntronA ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mis tahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. IntronA raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (näiteks TSH).

### *HCV/HIV-i koinfektsioon*

HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), on kõrge oht laktatsidoosi tekkeks. IntronA ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.

HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

### *HCV/HBV koinfektsioon*

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

### *Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused*

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest lõpetada hoolikalt suud pärast oksendamist.

### Laboratoorsed testid

Kõikidel patsientidel tuleb enne IntronA ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

B- või C-hepatiidi ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALAT tõuseb IntronA ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib IntronA ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALAT suurenemise korral tuleb kahe nädalaste intervallidega jälgida järgnevaid maksa funktsionaalseid proove. ALAT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Patsientidel, kellel ravitakse pahaloomulist melanoomi, tuleb ravi induktsioonifaasis jälgida iga nädal ja säilitusfaasis kord kuus maksafunktsiooni, leukotsüütide hulka ja diferentseeritud verepilti.

### Toime viljakusele

Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

### Oluline teave mõningate IntronA koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 3 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Narkootiliste, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel IntronA-ga tuleb olla ettevaatlik.

IntronA koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. IntronA-d tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad näiteks ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliooni taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltreate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfaamid, doksorubitsiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui kestust) (vt lõik 4.4).

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud suurenenud riskiga perifeerse neuropaatia tekkeks. Nende juhtude tekke mehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Fertiilsetel meestel tuleb IntronA-d kasutada ettevaatusega.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärenguid. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

##### Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. IntronA-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriinravi ei tohi kasutada rasedatel naistel.

##### Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitlemist.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus IntronA manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (alates 6 miljonist RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas karvrakulise leukeemia korral kuni 100 miljoni RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas melanoomi korral) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks püreeksia, väsimus, peavalu ja müalgia. Püreeksia ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

##### Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul IntronA-d monoteerapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ IntronA-d kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud (raviga seotud) kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 1</b> Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed ainult IntronA kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                         | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Teadmata:                                                 | Farüngiit*, viirusinfektsioon*.<br>Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit.<br>Bakteriaalne infektsioon.<br>Kopsupõletik <sup>§</sup> , sepsis.<br>B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel.                           |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                              | Leukopeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia.<br>Aplastiline aneemia.<br>Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur.                                       |
| <b>Immuunsüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                                                | Sarkoidoos, sarkoidoosi ägenemine.<br>Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), VKH sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriktioon, anafülaksia <sup>§</sup> . |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                                                             | Hüpotüreoidism <sup>§</sup> , hüpertüreoidism <sup>§</sup> .<br>Diabeet, ägenenud diabeet.                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:                                | Isutus.<br>Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu.<br>Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , söögiisu kasv.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:     | Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, erutuvus, närvilisus.<br>Segasusseisund, unehäire, libiido langus.<br>Suitsiidimõtted.<br>Suitsiidid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos, sealhulgas hallutsinatsioonid.<br>Mõrvamõtted, vaimse seisundi muutus <sup>§</sup> , maania, bipolaarsed häired.                                  |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Väga harv:<br>Teadmata:   | Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus.<br>Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire.<br>Perifeerne neuropaatia.<br>Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvushäire, entsefalopaatia.<br>Mononeuropaatiad, kooma <sup>§</sup> .                                                                             |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Teadmata:                                     | Ähmastunud nägemine.<br>Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu.<br>Võrkkesta hemorraagiad <sup>§</sup> , retinopaatiad (sealhulgas makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus <sup>§</sup> , optiline neuriiit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatus vähenemine, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas <sup>§</sup> .<br>Seroosne võrkkesta irdumine. |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                              | Vertiigo, tinnitus.<br>Kuulmise kadu, kuulmise häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Südame häired</b><br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                           | Palpitatsioon, tahhükardia.<br>Perikardiit.<br>Kardiomüopaatia.<br>Müokardi infarkt, südame isheemia.<br>Südamepaispuudulikkus, perikardi efusioon, arütmia.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                         | Hüpertensioon.<br>Perifeerne isheemia, hüpotensioon <sup>§</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata: | Düspnoe*, köha*.<br>Ninaverejooks, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha.<br>Kopsu infiltraadid <sup>§</sup> , pneumoniit <sup>§</sup> .<br>Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon <sup>#</sup> .                                                                                                                                                               |

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:               | Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia.<br>Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide.<br>Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritus.<br>Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire <sup>§</sup> , keele pigmentatsioon. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                   | Hepatomegalia.<br>Hepatotoksilisus (sealhulgas fataalne).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:               | Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine.<br>Psoriaas (esmane või ägenenud) <sup>§</sup> , makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire.<br>Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem.                                                                                                 |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:      | Müalgia, artralgia, skeletilihaste valu.<br>Artriit.<br>Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                 | Sagenenud urineerimine.<br>Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                             | Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv: | Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, püreksia <sup>§</sup> , gripitaolised sümptomid <sup>§</sup> , astenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne.<br>Valu süstekohas.<br>Süstekoha nekroos, näoturse.                                                                                                                                          |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                                             | Kehakaalu langus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* Need toimed ilmnesid ainult IntronA kasutamisel.

§ Vt lõik 4.4.

#Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”.

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka IntronA monoteeraapia korral.

C-hepatiidi korral täheldatavad kõrvaltoimed sarnanevad juhtudele, kus IntronA-d manustatakse teistsugustel näidustustel, kusjuures esineb oodatavat annusest sõltuvat esinemissageduse tõusu. Näiteks oli uuringus, kus melanoomiga patsientidele manustati adjuvantravina kõrges annuses IntronA-d, järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem kui C-hepatiidi kliinilistes uuringutes: väsimus, püreksia, lihasvalud, neutropeenia/aneemia, isutus, iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus, külmavärinad, gripitaolised sümptomid, depressioon, alopeetsia, maitsetundlikkuse muutus ja pearinglus. Kõrvaltoimete raskusaste suurenes ka suureannuselise ravi korral (WHO 3. ja 4. aste

vastavalt 66%-l ja 14%-l patsientidest) võrreldes madalate annuste korral esineva kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kõrvaltoimed taandusid tavaliselt annuse korrigeerimisel.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatiaid, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuunvahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sealhulgas mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste korral üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, laktaatdehüdrogenaasi, seerumi kreatiniini ja urea lämmastiku sisalduse tõus. Teatatud on mõõdukast ja tavaliselt pöörduvast pantsütopeeniast. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT-i aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnel ilma hepatiidiga patsiendil, samuti mõnel kroonilise B-hepatiidiga patsiendil, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-ist.

#### Lapsed ja noorukid

##### *Krooniline C-hepatiit – kombinatsioonravi ribaviiriiniga*

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat) katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97-st lapsest kahekümnel (21%), kellest 10-l lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. 10...12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud oma lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili. Kuni 48 nädalat kestnud IntronA ja ribaviiri kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsega oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapu mõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürektsiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutroopenia tõttu.

**Tabelis 2** on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel ja noorukitel läbi viidud kahes mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 2</b> Kliinilistes uuringutes lapse- ja noorukieas patsientidel, keda raviti IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga, väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                                                 | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Viirusinfektsioon, farüngiit.<br>Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit.                                                                                    |
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b><br>Sage:                                                                              | Kasvaja (mittespetsiifilised).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                                 | Aneemia, neutropeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                                     | Hüpötüreoidism <sup>§</sup> .<br>Hüpertüreoidism <sup>§</sup> , virilism.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                               | Isutus.<br>Hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , hüperurikeemia, söögiisu tõus.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                          | Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus.<br>Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, ärritus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia.                                                                                     |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Peavalu, pearinglus.<br>Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüpersteesia, kontsentreerumishäired, unisus.                                                                                                                                                     |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Sage:                                                                                                                                          | Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:                                                                                                                                        | Kuumahood, kahvatus.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Sage:                                                                                                           | Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine.                                                                                                                                                                                             |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                                           | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu.<br>Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:                                                                                                                                  | Maksafunktsiooni häired.                                                                                                                                                                                                                                                               |



|                                                                             |                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:               | Alopeetsia, lööve.<br>Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapuloosne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine.   |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:               | Artralgia, müalgia, skeetilihaste valu.                                                                                                                                                                       |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:                                 | Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus.                                                                                                                                                                     |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:               | <u>Naised</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire.<br><u>Mehed</u> : munandivalu.                                                                                                     |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage: | Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, pürektsia <sup>§</sup> , gripisarnased sümptomid <sup>§</sup> , halb enesetunne, ärrituvus.<br>Valu rinnakus, astenia, turse, süstekoha valu. |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                               | Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus) <sup>§</sup> .                                                                                                                             |
| <b>Vigastus ja mürgistus</b><br>Sage:                                       | Naha rebestus.                                                                                                                                                                                                |

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogilise toimeainega, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa-2b-interferoon, ATC-kood: L03AB05.

IntronA on steriilne stabiilne kõrgelt puhastatud alfa-2b-interferoon, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne alfa-2b-interferoon on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19 300 daltonit. See on saadud *E. coli* tüvest, millesse on viidud insenerigeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübrid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b-interferooni geen.

IntronA aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset alfa-2b-interferooni proteiini vastab  $2,6 \times 10^8$  RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud on määratud, võrreldes rekombinantse alfa-2b-interferooni aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeenised ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfainterferooni. IntronA on klassifitseeritud kui rekombinantne alfa-2b-interferoon.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraanireseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (näiteks reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine, nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus sihtrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimetehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi rekombinantse alfa-2b-interferooni antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

#### Krooniline B-hepatiit

Senine kliiniline kogemus 4...6 kuu jooksul alfa-2b-interferooni ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBe Ag (*hepatitis B envelope antigen*, B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen) ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Alfa-2b-interferooni on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines alfa-2b-interferooniga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

#### Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47%. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61%, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6 mg/kg, *p* < 0,01).

IntronA monoterapia või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmasid 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi IntronA efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR (*polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioon) analüüsil

(> 100 koopiat/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALAT-i ebanormaalse sisaldusena seerumis.

IntronA manustati annuses 3 miljonit RÜ kolm korda nädalas monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad IntronA-ga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravirühmades (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

IntronA koosmanustamine ribaviriiniga suurendas IntronA efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks progностilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruskoopiate arv. Kõikides alarühmades võib täheldada IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes IntronA monoterapiaga. Suhteline kasu IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alarühmas, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruskoopiate arv) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda  $\geq 80\%$  ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80% raviks määratud kogusest (56% vs. 32% uuringus C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Püsiv viroloogiline ravivastus IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi |                                          |                                            |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HCV genotüüp</b>                                                                                                                            | <b>I<br/>N = 503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Kõik genotüübid</b>                                                                                                                         | <b>16%</b>                               | <b>41%</b>                                 | <b>47%</b>                           |
| <b>1. genotüüp</b>                                                                                                                             | 9%                                       | 29%                                        | 33%                                  |
| 1. genotüüp<br>$\leq 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                    | 25%                                      | 33%                                        | 45%                                  |
| 1. genotüüp<br>> 2 miljonit koopiat/ml                                                                                                         | 3%                                       | 27%                                        | 29%                                  |
| <b>2./3. genotüüp</b>                                                                                                                          | <b>31%</b>                               | <b>65%</b>                                 | <b>79%</b>                           |

I IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)

I/R IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

#### *HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid*

HIV-i ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (1,5 µg/kg/nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või IntronA-d (3 milj RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud

ühikeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) ja ribaviiri (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või IntronA-d (3 milj. RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviiri (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

| <b>Tabel 4</b> Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel pärast IntronA manustamist kombinatsioonis ribaviiriga vs. pärast pegüleeritud alfa-2b-interferooni manustamist kombinatsioonis ribaviiriga |                                                                             |                                                |                        |                                                                                                                   |                                                                    |                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>Uuring 1<sup>1</sup></b>                                                 |                                                |                        | <b>Uuring 2<sup>2</sup></b>                                                                                       |                                                                    |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviiriin (800 mg) | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviiriin (800 mg) | p-väärtus <sup>a</sup> | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (100 või 150 <sup>c</sup> µg/nädalas) + ribaviiriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviiriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | p-väärtus <sup>b</sup> |
| Kõik                                                                                                                                                                                                                                               | 27% (56/205)                                                                | 20% (41/205)                                   | 0,047                  | 44% (23/52)                                                                                                       | 21% (9/43)                                                         | 0,017                  |
| Genotüüp 1, 4                                                                                                                                                                                                                                      | 17% (21/125)                                                                | 6% (8/129)                                     | 0,006                  | 38% (12/32)                                                                                                       | 7% (2/27)                                                          | 0,007                  |
| Genotüüp 2, 3                                                                                                                                                                                                                                      | 44% (35/80)                                                                 | 43% (33/76)                                    | 0,88                   | 53% (10/19)                                                                                                       | 47% (7/15)                                                         | 0,730                  |

RÜ = rahvusvaheline ühik, TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli hii ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb hii ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 150 µg/nädalas.

d: ribaviiri annus oli 800 mg < 60 kg patsientidel, 1000 mg 60...75 kg patsientidel ja 1200 mg > 75 kg patsientidel.

<sup>1</sup> Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. jt. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup> Laguno M., Murillas J., Blanco J.L. jt. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

### Retsidiiviga patsiendid

Kahe kliinilise uuringu käigus said IntronA monoterapiat või IntronA kombinatsiooni ribaviiriga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviiriini lisamine IntronA-le efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati IntronA monoterapiat (48,6% vs. 4,7%). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALAT-i normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Laiulatuslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni või mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni/ribaviiriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.

Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97% usaldusintervalliga 95% (95%, 99%).

Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos ribaviiriiniga või ilma) ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

### Krooniline C-hepatiit lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on läbi viidud kolm kliinilist uuringut; kaks standardse interferooni ja ribaviriiniga ning üks pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Patsiendid, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini, saavutasid tõenäolisemalt ravivastuse kui patsiendid, kes said IntronA-d ja ribaviriini.

Kahes mitmekeskuselises uuringus osalenud 3...16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul IntronA-d 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% 1. genotüübiga ja 64% ≤ 12-aastaseid. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskuselises uuringus oli PVR-i määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna neis kahes mitmekeskuselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni korral ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 5**.

| <b>Tabel 5</b> Püsiv viroloogiline ravivastus eelnevalt ravimata lastel ja noorukitel |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas<br/>+<br/>ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas</b> |
| Üldine ravivastus <sup>a</sup> (n = 118)                                              | 54 (46%)*                                                                                         |
| Genotüüp 1 (n = 92)                                                                   | 33 (36%)*                                                                                         |
| Genotüüp 2/3/4 (n = 26)                                                               | 21 (81%)*                                                                                         |

\* Patsientide arv (%).

<sup>a</sup> Määratletud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel.

### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 kroonilise C-hepatiidiga pediaatrilist patsienti pärast ravi standardse interferooniga mitmekeskuselistes uuringutes. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi lõpetamist säilis PVR kõigil peale ühe pediaatrilise isiku. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestnud püsiva ravivastuse kohta pediaatrilistel patsientidel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% (95% usaldusintervall: 95%, 100%). 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT-i tasemega isikutest püsis 98%-l (51/52) normaalne ALAT-i tase viimasel visiidil. Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga koos ribaviriiniga ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni kadumises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. See siiski ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

### Pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga läbi viidud uuringu tulemused

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoopiate arvu alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi alfa-2b-peginterferooniga 60 µg/m<sup>2</sup> ja ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgest rassist, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid lõik 4.4). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 6**.

| <b>Tabel 6</b> Püsiv viroloogiline ravivastus ( $n^{a,b}$ (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad<br>$n = 107$ |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                              | <b>24 nädalat</b> | <b>48 nädalat</b> |
| Kõik genotüübid                                                                                                                                                              | 26/27 (96%)       | 44/80 (55%)       |
| Genotüüp 1                                                                                                                                                                   | -                 | 38/72 (53%)       |
| Genotüüp 2                                                                                                                                                                   | 14/15 (93%)       | -                 |
| Genotüüp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | 12/12 (100%)      | 2/3 (67%)         |
| Genotüüp 4                                                                                                                                                                   | -                 | 4/5 (80%)         |

a: Ravivastus oli määratletud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b:  $n$  = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja väikese viiruskoopiate arvuga ( $< 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja suure viiruskoopiate arvuga ( $\geq 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

IntronA farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/ $m^2$  ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/ $m^2$  intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6...8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2...3 tundi või 6...7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100%.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135...273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu kaks tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisteed kasutati.

Schering-Plough' poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate IntronA patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9%-l süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2%-l kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

### Lapsed ja noorukid

IntronA süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokku võetud **tabelis 7**. IntronA ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

| <b>Tabel 7</b> Keskmise (% variatsioonikordaja) IntronA ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel |                                                                           |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Näitaja</b>                                                                                                                                                            | <b>Ribaviriin</b><br>15 mg/kg/ööpäevas jagatuna<br>2 annuseks<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 miljonit RÜ/m <sup>2</sup> 3 korda<br>nädalas<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (t)                                                                                                                                                      | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                                       |
| AUC*                                                                                                                                                                      | 29 774 (26)                                                               | 622 (48)                                                                      |
| Jälgitav kliirens l/t/kg                                                                                                                                                  | 0,27 (27)                                                                 | ei ole tehtud                                                                 |

\* AUC<sub>12</sub> (ng•t/ml) ribaviriini; AUC<sub>0-24</sub> (RÜ•t/ml) IntronA jaoks

#### Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse alfa-2b-interferooni süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenu. Annuse  $20 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul jaava makaakidele (*Macaca fascicularis*) märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnis ahvidel annuste  $100 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (välja arvatud inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuurinud on näidanud, et rekombinantne alfa-2b-interferoon ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et alfa-2b-interferoon kutsub esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>. Aborte esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline rühmades, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beetainterferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusmakaagil annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Alfa-2b-interferooni mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

#### IntronA pluss ribaviriin

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida alfa-2b-interferooni ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised juveniilse toksilisuse andmed on näidanud väikest annusest sõltuvat üldise kasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele annustati ribaviriini (vt lõik 5.3 Rebetoli ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat

Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumkloriid  
M-kresool  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast pakendi esmast avamist: temperatuuril 2 °C...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 28 päeva.

Mikrobioloogilisest aspektist võib ravimit pärast avamist säilitada 2 °C...8 °C juures maksimaalselt 28 päeva. Teistsuguse kasutamise aja ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

Kõlblikusaja piires võib transpordiks lahust hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

3 ml lahust (vastab 18 miljonile RÜ) sisaldub mitmeannuselises (I tüüpi klaasist) viaalis suletud (halbutüülkummist) korgiga ja (alumiiniumist) rõhkklambriga ning kaetud (polüpropüleenist) ümbrisega.

IntronA-d tarnitakse järgnevalt:

- pakendis 1 viaali;
- pakendis 1 viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 1 viaali, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali;
- pakendis 2 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali;
- pakendis 12 viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiva ravimvormi ning tugevuse.



IntronA süste- või infusioonilahust võib süstida kohe, kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Täpne juhised ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vt „Kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida“).

IntronA ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks: infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada mis tahes suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelis olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb IntronA süste- või infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2010

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimipreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal süste- või infusioonilahust sisaldab 25 miljonit RÜ rekombinantset alfa-2b-interferooni, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil *E. coli* tüvest, 2,5 ml-s lahuses.

Üks ml lahust sisaldab 10 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

#### Krooniline B-hepatiit

Kroonilise B-hepatiidi ravi täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad hepatiidiviirus B replikatsiooni näitavad seerumi markerid (B-hepatiidiviiruse DNA (HBV-DNA) või B-hepatiidi antigeeni (HbeAg) esinemine), suurenenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsus ja histoloogiliselt tõestatud aktiivne maksapõletik ja/või fibroos.

#### Krooniline C-hepatiit

Enne IntronA ravi alustamist tuleb arvesse võtta kliiniliste uuringute tulemusi, kus on võrreldud IntronA-d pegüleeritud interferooniga (vt lõik 5.1).

#### *Täiskasvanud patsiendid*

IntronA on näidustatud kroonilise C-hepatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esineb suurenenud transaminaaside aktiivsus ilma maksa dekompensatsioonita ja kes on positiivsed C-hepatiidiviiruse RNA (HCV-RNA) suhtes (vt lõik 4.4).

Antud näidustusel annab parima tulemuse IntronA kombineerimine ribaviriiniga.

#### *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA on näidustatud kombinatsioonravis koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidi raviks eelnevalt ravimata 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kui ei esine maksafunktsiooni dekompensatsiooni ja kui HCV-RNA on positiivne.

Kui otsustatakse ravi mitte edasi lükata täiskasvanueani, on tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem.

Otsus ravi alustamiseks tuleb teha igal juhtumil eraldi (vt lõik 4.4).

#### Karvrakuline leukeemia

Karvrakulise leukeemiaga patsientide ravi.

### Krooniline müeloidleukeemia

#### *Monoteraapia*

Philadelphia kromosoomiga või bcr/abl translokatsioon-positiivse kroonilise müeloidleukeemia ravi täiskasvanud patsientidel.

Kliiniline kogemus näitab, et hematoloogiline ja tsütogeneetiline tugev/nõrk ravivastus saavutatakse enamikul ravitavatest patsientidest. Tugev tsütogeneetiline vastus on määratletud, kui Ph+ leukeemiliste rakkude esinemine luuüdis on < 34%. Nõrgaks loetakse ravivastust, kui Ph+ rakkude esinemine luuüdis on  $\geq 34\%$ , kuid < 90%.

#### *Kombineeritud ravi*

Alfa-2b-interferooni ja tsütarabiini kombineeritud manustamine ravi esimese 12 kuu vältel on näidanud, et võrreldes alfa-2b-interferooni monoteraapiaga suureneb märgatavalt tugeva tsütogeneetilise ravivastuse määr ja pikeneb märgatavalt üldine 3-aastane elulemus.

### Hulgimüeloom

Säilitusravina patsientidel, kellel esialgse kemoteraapia järgselt on saavutatud objektiivne remissioon (müeloomivalgu taseme langus enam kui 50% võrra).

Senine kliiniline kogemus näitab, et säilitusravi alfa-2b-interferooniga pikendab remissioonifaasi (platoofaasi), kuid toimet üldisele elulemusele ei ole veenvalt näidatud.

### Follikulaarne lümfoom

Laiaulatusliku tuumorimassiga follikulaarse lümfoomi täiendava ravimina, kombineerituna sobiva kemoteraapiaga nagu CHOP-ile (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubitsiinist, vinkristiinist ja prednisoonist või prednisoloonist) sarnanev ravikuur. Laiaulatuslikuks loetakse tuumorit, kui esineb vähemalt üks järgnevatest tunnustest: suur tuumorikolle (> 7 cm), kolm või enam nodooset kollet (igaüks > 3 cm), üldnähud (kaalulangus > 10%, pürekia > 38 °C rohkem kui kaheksa päeva vältel või öine higistamine), põrna suurenemine üle nabajoone, organite märkimisväärse obstruktsiooni või kompressiooni sündroom, orbitaalne või epiduraalne haaratuse, seroosne efusioon või leukeemia.

### Kartsinoid-tuumorid

Lümfisõlmede ja maksa metastaasidega kartsinoid-tuumorite ja „kartsinoidse sündroomi“ ravi.

### Pahaloomuline melanoom

Täiendava ravina patsientidel, kes on operatsioonijärgselt haigusevabad, kuid kellel on kõrge süsteemsete retsidiivide risk, näiteks esmase või korduva lümfisõlmede haaratuse korral (kliinilistel või patoloogilistel andmetel).

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi alustab arst, kes on kompetentne tegelema vastava haigusega.

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Valima peab sobiliku ravimvormi ning tugevuse.

Kui IntronA ravikuuri ajal ilmnevad kõrvaltoimed, tuleb hoolimata näidustustest muuta raviannust või ravi ajutiselt katkestada kuni kõrvaltoimete leevendumiseni. Juhul kui annuse adekvaatse kohandamise korral areneb püsiv või korduv talumatus või haigus süveneb, tuleb IntronA ravi lõpetada. Säilitusravil olev patsient võib vastavalt arsti äranägemisele nahaaluseid annuseid manustada iseseisvalt.

### Krooniline B-hepatiit

Soovitav annus on 5...10 miljonit RÜ manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nelja kuni kuue kuu jooksul.

Hematoloogiliste häirete (leukotsüüte < 1500/mm<sup>3</sup>, granulotsüüte < 1000/mm<sup>3</sup>, trombotsüüte < 100 000/mm<sup>3</sup>) tekkel tuleb manustatavat annust vähendada 50% võrra. Raske leukopeenia (< 1200/mm<sup>3</sup>), raske neutropeenia (< 750/mm<sup>3</sup>) või raske trombotsütopeenia (< 70 000/mm<sup>3</sup>) korral tuleb ravi katkestada.

Kõikidel patsientidel, kellel seerumi HBV-DNA ei vähene pärast 3...4 kuud kestnud ravi (maksimaalse talutava annusega), tuleb IntronA ravi katkestada.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Täiskasvanud*

IntronA soovitatav annus täiskasvanutele on 3 miljonit RÜ-d manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga.

#### *3-aastased või vanemad lapsed ja noorukid*

IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatakse subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kombinatsioonis ribaviriini kapslite või peroraalse lahusega, mida manustatakse koos toiduga suukaudselt kaheks annuseks jaotatuna (hommikul ja õhtul).

(Vt ribaviriini kapslite omaduste kokkuvõtet ribaviriini kapslite annuse ja selle muutmise juhiste kohta kombineeritud ravi korral. Lapsed kehakaaluga < 47 kg või kes ei suuda kapsleid neelata, vt ribaviriini peroraalse lahuse ravimi omaduste kokkuvõtet.)

#### *Retsidiiviga patsiendid (täiskasvanud)*

IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga. Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 6-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi 6 kuu vältel.

#### *Esmased patsiendid (täiskasvanud)*

Ribaviriiniga kombineerimisel IntronA efektiivsus suureneb. IntronA eraldi kasutamine tuleb kõne alla peamiselt talumatuse või vastunäidustuse olemasolul ribaviriini suhtes.

#### *- IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga*

Tuginedes kliiniliste uuringute andmetele, milles on toodud andmed 12-kuulise ravi kohta, on soovitatav rakendada IntronA ja ribaviriini kombineeritud ravi vähemalt 6 kuu vältel.

Patsientide, kelle HCV-RNA on 6 kuu möödudes negatiivne, samuti viiruse 1. genotüübiga (mis määratakse ravieelselt) ja suure ravieelse viiruskoopiate arvuga patsientide ravi tuleb jätkata täiendava 6 kuu jooksul (see tähendab kokku 12 kuud).

Ravi pikendamisel 12 kuuni tuleb arvesse võtta ka muid negatiivseid prognoosifaktoreid (vanus > 40 aastat, meessugu, sildfibroos).

Patsiendid, kellel puudus kliiniliste uuringute käigus läbiviidud 6-kuulise ravikuuri järel viroloogiline ravivastus (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri), ei muutunud selle suhtes püsivaks (HCV-RNA tase allpool määratavuse piiri kuue kuu möödumisel ravi lõpetamisest).

#### *- IntronA monoterapiat*

IntronA monoterapiat optimaalne ravikestus ei ole veel täielikult kindlaks määratud, soovitatavaks ravikuuri pikkuseks on 12...18 kuud.

IntronA monoterapiat soovitatatakse patsientidel rakendada vähemalt 3...4 kuu jooksul, mille järel määratakse HCV-RNA staatus. Negatiivse HCV-RNA-ga patsientidel tuleb ravi jätkata.

#### *Esmased patsiendid (lapsed ja noorukid)*

IntronA efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis ribaviriiniga on uuritud lastel ja noorukitel, kellel ei ole eelnevalt kroonilist C-hepatiiti ravitud.

#### *Ravi kestus lastel ja noorukitel*

- Genotüüp 1: soovitatav ravikuuri pikkus on 1 aasta. Patsientidel, kel ei ole saanud viroloogilist ravivastust 12 nädalaga, ei õnnestu püsivat viroloogilist ravivastust (PVR) tõenäoliselt saavutada (negatiivne oodatav tulemus 96%). Seetõttu on soovitatav, et lapse- ja noorukieas

patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni, katkestatakse ravi, kui neil 12. ravinädalal HCV-RNA on langenud  $< 2 \log_{10}$  võrreldes ravieelsega, või kui 24. ravinädalal on neil HCV-RNA tuvastatav.

- Genotüüp 2/3: soovitatav ravikuuri pikkus on 24 nädalat.

#### Karvrakuline leukeemia

Soovitatav annus on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval) nii eemaldatud kui ka eemaldamata põrnaga patsientidel. Enamikul karvrakulise leukeemiaga patsientidest toimub ühe või mitme verenäitaja normaliseerumine ühe kuni kahe kuu jooksul pärast IntronA ravi algust. Kõigi kolme verenäitaja (granulotsüütide arv, trombotsüütide arv ning hemoglobiinisaldus) paranemine võib võtta aega kuus või rohkem kuud. Niisugust režiimi tuleb säilitada, välja arvatud haiguse järsu progressiooni või tugeva talumatuse ilmnemisel.

#### Krooniline müeloidleukeemia

Soovitatav IntronA annus on 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt. Mõningatel patsientidel on häid tulemusi saadud IntronA 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> manustamisest kord päevas subkutaanselt koos tsütarabiiniga annuses 20 mg/m<sup>2</sup> manustatuna kord päevas subkutaanselt 10 päeva jooksul ühe kuu kohta (maksimaalne ööpäevane annus kuni 40 mg). Juhul kui jälgitakse leukotsüütide arvu, tuleb IntronA-d manustada maksimaalselt talutavas annuses (4...10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas), et säilitada hematoloogilist remissiooni.

Ravi IntronA-ga tuleb katkestada 8...12 nädalat pärast ravi algust, kui ei ole saavutatud vähemalt osalist hematoloogilist remissiooni või kliiniliselt olulist rakkude vähenemist.

#### Hulgimüeloom

##### *Säilitusravi*

Platoofaasis patsientidel (müeloomivalgu hulga langus enam kui 50% võrra) võib pärast esialgset induktsiooni-kemoteraapiat alfa-2b-interferoonravi kasutada monoteraapiana, subkutaanselt, annusega 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas (igal teisel päeval).

#### Follikulaarne lümfoom

Alfa-2b-interferooni võib täiendava ravina lisaks kemoteraapiale manustada subkutaanselt annuses 5 miljonit RÜ kolm korda nädalas (igal teisel päeval) kestusega 18 kuud. Soovitatav on kasutada CHOP-ile sarnaseid raviskeeme, kuid kliiniline kogemus on kättesaadav ainult CHVP kohta (kombinatsioon tsüklofosfamiidist, doksorubitsiinist, teniposiidist ja prednisoloonist).

#### Kartsinoid-tuumorid

Tavaline annus on 5 miljonit RÜ (3...9 miljonit RÜ) manustatuna subkutaanselt kolm korda nädalas (igal teisel päeval). Kaugelearenenud haigusega patsiendid võivad vajada päevast annust 5 miljonit RÜ. Operatsiooni ajaks ja selle järgselt tuleb ravi ajutiselt katkestada. Ravi peab jätkuma niikaua, kuni patsient reageerib ravile alfa-2b-interferooniga.

#### Pahaloomuline melanoom

Induktsioonravina manustatakse alfa-2b-interferooni veenisiseselt annuses 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> päevas viiel päeval nädalas neljanädalase perioodi jooksul. Väljaarvestatud alfa-2b-interferooni annus lisatakse isotoonilisele 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusele ning manustatakse tilkinfusioonina 20 min jooksul (vt lõik 6.6). Säilitusravina soovitatud annus on 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> manustatuna subkutaanselt kolmel päeval nädalas (igal teisel päeval) 48 nädala jooksul.

Kui alfa-2b-interferoonravi käigus tekivad rasked kõrvaltoimed, eriti kui granulotsüütide arv langeb  $< 500/\text{mm}^3$  võialaniini aminotransferaas/aspartaadi aminotransferaas (ALAT/ASAT) tõuseb rohkem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi kõrvaltoimete leevendumiseni ajutiselt katkestada. Alfa-2b-interferoonravi tuleb taas alustada eelnevast 50% võrra madalama annusega. Kui talumatus püsib ka pärast annuse korrigeerimist või kui granulotsüütide arv langeb  $< 250/\text{mm}^3$  või ALAT/ASAT tõuseb rohkem kui 10 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi alfa-2b-interferooniga katkestada.

Kuigi andmed täieliku kliinilise efekti saavutamiseks optimaalse (minimaalse) vajaliku annuse kohta puuduvad, tuleb ravis kasutada soovitatud annuseid, vähendades annust toksilisuse ilmnemisel vastavalt juhiste.

IntronA-d võib manustada, kasutades kas klaasist või plastist ühekordset süstalt.

### 4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Anamneesis raske südamehaigus, näiteks ravimata südamepaispuudulikkus, hiljutine müokardi infarkt, rasked rütmihäired.
- Raske neeru- või maksafunktsiooni häire; sealhulgas metastaasidest tingitud.
- Epilepsia ja/või kesknärvisüsteemi (KNS) talitlushäired (vt lõik 4.4).
- Krooniline hepatiit koos dekompenseeritud maksatsirroosiga.
- Krooniline hepatiit patsientidel, kes saavad või on hiljuti saanud immunosupressiivset ravi, välja arvatud lühiajaline ravi kortikosteroididega.
- Autoimmuunne hepatiit või anamneesis esinev autoimmuunhaigus, immunosupressiivsel ravil olevad transplantaadi retsiptendid.
- Kilpnäärmehaigus, välja arvatud juhtudel, kus see on kontrollitav traditsioonilise raviga.
- IntronA kombineerimine telbivudiiniga.

#### *Lapsed ja noorukid*

- Raske psühhiaatriline haigus anamneesis, raske depressioon, enesetapumõtted või enesetapukatse.

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d tuleb koos ribaviriiniga manustada kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### **Psühhiline seisund ja kesknärvisüsteem (KNS)**

Mõnede patsientide puhul on IntronA ravimise ajal ning isegi pärast ravi katkestamist järgneva üldjuhul 6-kuulise perioodi jooksul täheldatud tõsiseid KNS-i häireid, eeskätt depressiooni, suitsiidimõtteid ja enesetapukatseid. IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ravitud lastel ja noorukitel on enesetapumõtetest ja -katsetest ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu teatatud sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus). Alfainterferoonidega on täheldatud ka teisi KNS-i häireid nagu agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu, näiteks mõrvamõtted), bipolaarsed häired, maania, segasusseisund, vaimse seisundi häired. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida psühhiaatriliste häirete sümptomite tekke suhtes. Selliste sümptomite ilmnemisel peab raviarst, võttes arvesse nende soovimatute kõrvaltoimete potentsiaalset ohtlikkust, kaaluma vajadusel ravi muutmist. Juhul kui psühhiaatrilised sümptomid on püsivad või süvenevad, või kui on täheldatud suitsiidi- või tapismõtteid, on soovitatav ravi IntronA-ga katkestada ning patsienti jälgida, vajadusel koos psühhiaatrilise sekkumisega.

#### *Patsiendid, kellel esineb või on esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid*

Kui IntronA ravi osutub vajalikuks patsientidel, kellel esineb või on varem esinenud raskeid psühhiaatrilisi häireid, tohib seda alustada ainult pärast psühhiaatrilise häire individualiseeritud diagnoosimist ja ravi.

- Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kel esineb või on anamnestiliselt esinenud tõsiseid psühhiaatrilisi häireid (vt lõik 4.3).

#### *Uimastavaid aineid kasutavad/kuritarvitavad patsiendid*

HCV-infektsiooniga patsientidel, kellel samaaegselt esineb uimastavate ainete (alkohol, kanep jne) kasutamise häire, on alfainterferoonravi ajal suurem risk psühhiaatriliste häirete tekkeks või juba olemasolevate psühhiaatriliste häirete süvenemiseks. Kui neil patsientidel peetakse alfainterferoonravi

vajalikuks, tuleb kaasuvate psühhiaatriliste haiguste olemasolu ja teiste uimastavate ainete kasutamise potentsiaali enne ravi alustamist hoolikalt hinnata ja sellega küllaldaselt määratud tegeleda. Vajadusel tuleb kaaluda interdistsiplinaarse lähenemise kasutamist, sealhulgas vaimse tervise spetsialisti või sõltuvushäirete spetsialisti kaasamist patsiendi hindamisel, ravimisel ja jälgimisel. Patsiente peab ravi ajal ja ka pärast ravi lõppu tähelepanelikult jälgima. Psühhiaatriliste häirete ja uimastavate ainete kasutamise taastekkel või tekkel on soovitatav varane sekkumine.

### **Lapsed ja noorukid: kasvamine ja areng (krooniline C-hepatiit)**

Interferooni (standardne ja pegüleeritud) ja ribaviirini kombinatsioonravi kuuri jooksul 3...17-aastastel patsientidel, mis kestis kuni 48 nädalat, olid sagedased kaalukaotus ja kasvu pärssumine (vt lõigud 4.8 ja 5.1). Olemasolevad pikemaajalised andmed laste kohta, keda raviti standardse interferooni ja ribaviirini kombinatsioonraviga, viitavad samuti olulisele kasvupeetusele (> 15-protsentiiline langus pikkuse protsentiilis võrreldes ravieelsega) 21%-l lastest (n = 20), vaatamata sellele, et ravist oli möödunud enam kui 5 aastat. 10 kuni 12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud lõpliku täiskasvanuea kehapiikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili.

#### *Kasu/riski hindamine lastel igal juhtumil eraldi*

Ravist oodatavat kasu tuleb hoolikalt hinnata kliinilistes uuringutes lastel ja noorukitel täheldatud ohutuslaste andmete suhtes (vt lõigud 4.8 ja 5.1).

- On tähtis arvestada, et kombinatsioonravi on põhjustanud kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapiikkus lühem.
- Seda riski hinnates tuleb arvestada lapse haiguse iseloomuga, näiteks haiguse progresseerumise märkidega (märkimisväärne fibroos), komorbiidsustega, mis võivad negatiivselt mõjutada haiguse progresseerumist (näiteks kaasnev HIV-infektsioon), ja samuti ravivastuse prognoostilisi faktoreid (HCV genotüüpi ja viiruskoopiate arvu).

Kui vähegi võimalik, tuleb last ravida pärast puberteediea kasvuspurti, et vähendada kasvu pidurdumise riski. Puuduvad andmed pikaajalise toime kohta seksuaalsele küpsemisele.

#### *Ülitundlikkusreaktsioonid*

Ägedaid ülitundlikkusreaktsioone (näiteks urtikaaria, angioödeem, bronhospasm, anafülaksia) alfa-2b-interferooni suhtes on IntronA ravi käigus täheldatud harva. Juhul kui niisugused reaktsioonid tekivad, tuleb ravi manustamine lõpetada ja määrata kohe vastav ravi. Mööduvate löövete korral ei ole ravi katkestamine hädavajalik.

*Kõrvaltoimed, sealhulgas koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine ja maksa kõrvalekalded*  
Keskmiste ja raskete kõrvaltoimete korral võib osutuda vajalikuks muuta patsiendi annustamisrežiimi või mõnedel juhtudel lõpetada ravi IntronA-ga. IntronA suurendab tsirroosiga patsientidel maksa dekompensatsiooni ja surma riski.

Kroonilise hepatiidiga patsientidel tuleb IntronA ravi katkestada juhul, kui neil ilmneb koagulatsiooninäitajate hüübivusaja pikenemine, mis võib viidata maksa dekompensatsioonile. Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekivad maksafunktsiooni häired, tuleb tähelepanelikult jälgida ning sümptomite progresseerumise korral ravi lõpetada. Tsirroosiga patsientidel tuleb tähelepanelikult jälgida maksaensüümide väärtusi ja maksafunktsiooni.

#### *Hüpotensioon*

IntronA ravi käigus või kuni kaks päeva pärast ravi lõppu võib esineda hüpotensiooni, mis võib vajada toetavat ravi.

#### *Adekvatse vedelikubilansi vajadus*

IntronA ravi ajal on vajalik hoida adekvaatset vedelikubilanssi, sest mõnedel patsientidel on täheldatud vedelikukaotusest tingitud hüpotensiooni. Vajalikuks võib osutada kaotatud vedelikumahu asendamine.

### *Pürekсия*

Kuigi interferoonraviga võib kaasuda gripitaoline ja pürekсияga kulgev sündroom, tuleb siiski välistada muud pideva pürekсия põhjused.

### *Patsiendid, kellel on nõrgestavad meditsiinilised seisundid*

IntronA-d tuleb kasutada ettevaatusega nõrgestatud patsientidel, nagu näiteks kopsuhaiguste (krooniline obstruktiivne kopsuhaigus) või ketoatsidoosiga kulgeva suhkurtõve korral. Ettevaatlik tuleb olla ka hüübimishäiretega patsientide (nagu tromboflebiit, kopsuemboolia) või raske müelosupressiooni seisundiga patsientidega.

### *Kopsuhaigusseisundid*

Kopsuinfiltraate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.5). Kõikidel patsientidel, kellel tekivad pürekсия, kõha, düspnoe või muud respiratoorsed sümptomid, tuleb teostada kopsude röntgenuuring. Kui kopsu röntgenülevõttel ilmnevad kopsuinfiltraadid või esineb kopsude funktsiooni häire, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning vajadusel ravi alfainterferooniga katkestada. Kuigi niisugust reaktsiooni on kõige sagedamini täheldatud kroonilise C-hepatiidi ravil alfainterferooniga, on seda kirjeldatud ka alfainterferoonravi saavatel onkoloogilistel patsientidel. Kohene alfainterferooni manustamise katkestamine ja kortikosteroidide manustamine viib kopsudega seotud kõrvaltoimete kadumiseni.

### *Silmi puudutavad kõrvaltoimed*

Harvadel juhtudel tekivad alfainterferoonravi järel silmi puudutavad kõrvaltoimed (vt lõik 4.8), sealhulgas võrkkesta verejooks, pindmised isheemilised muutused võrkkestal, seroosne võrkkesta irdumine ja võrkkestaarteri või -veeni obstruktsioon. Kõigil patsientidel peab tegema esialgse silmade läbivaatuse. Kõigil patsientidel, kes IntronA ravi käigus kaebavad nägemisteravuse langust, muutusi nägemisväljas või kellel esineb muid oftalmoloogilisi sümptomeid, tuleb viivitamatult läbi viia täielik silmade läbivaatus. Retinopaatiaga seotud haigusi, näiteks suhkurdiabeeti või hüpertensiooni põdevatel patsientidel on ravi ajal IntronA-ga soovitatav läbi viia perioodiline silmade läbivaatus. Uute või süvenevate oftalmoloogiliste sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda IntronA ravi katkestamist.

### *Teadvushäire, kooma ja entsefalopaatia*

Tõsisemaid teadvushäireid ja koomat, sealhulgas entsefalopaatia juhtusid, on kirjeldatud mõnel enamasti vanemal patsiendil, kes on saanud ravi suuremates annustes. Kuigi need nähud on suuremas osas pöörduvad, võib mõnedel patsientidel sümptomite täielik kadumine võtta aega kuni kolm nädalat. Väga harvadel juhtudel on suurte IntronA annuste kasutamisel esinenud krampe.

### *Olemasolevate südame kõrvalekalletega patsiendid*

Täiskasvanud patsiente, kellel esineb anamneesis südamepaispuudulikkus, müokardi infarkt ja/või varasemad või olemasolevad rütmihäired, tuleb IntronA ravi ajal hoolikalt jälgida. Patsientidel, kellel on eelnev südamehaigus ja/või kaugemalearenenud vähktõbi, tuleb enne ravi algust ja selle jooksul teha EKG. Südame rütmihäired (peamiselt supraventrikulaarsed) on enamasti traditsioonilise raviga hästi kõrvaldatavad, kuid võivad nõuda ka IntronA ravi katkestamist. Südamehaigusega laste ja noorukite ravi kohta andmed puuduvad.

### *Hüpertriglütserideemia*

Täheldatud on hüpertriglütserideemiat ja selle süvenemist, mis võib mõnikord olla raskekujuline. Seetõttu on soovitatav lipiidide sisalduse jälgimine.

### *Psoriaasi ja sarkoidoosiga patsiendid*

Kuna psoriaasi ja sarkoidoosi põdevatel patsientidel on kirjeldatud alfainterferooni toimele haiguse ägenemist, on IntronA kasutamine soovitatav vaid juhtudel, kus oodatav kasu õigustab potentsiaalset riski.



### *Neeru- ja maksatransplantaadi äratõukereaktsioon*

Esialgsed andmed viitavad võimalusele, et ravi alfainterferooniga võib suurendada neerutransplantaadi äratõukereaktsiooni ohtu. Samuti on teatatud maksatransplantaadi äratõukereaktsioonidest.

### *Autoantikehad ja autoimmuunsed häired*

Alfainterferoonidega ravi käigus on teatatud autoantikehade tekkest ja autoimmuunhaigustest.

Suurenenud oht on selleks autoimmuunhaiguste suhtes predisponeeritud patsientidel.

Autoimmuunhaigustele viitavate sümptomitega patsiente tuleb hoolikalt uurida ja hinnata interferoonravi jätkamise kasu ja kaasuvaid riske (vt ka lõik 4.4 Krooniline C-hepatiit, monoterapia (kilpnäärme talitlushäired) ja 4.8).

Kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kes said interferoonravi, täheldati Vogti-Koyanagi-Harada (VKH) sündroomi juhtude ilmnemist. See sündroom kujutab endast granulomatooset põletikulist häiret, mis kahjustab silmi, kuulmiselundeid, ajukelmeid ja nahka. Kui on tekkinud VKH sündroomi kahtlus, tuleb antiviraalne ravi katkestada ning kaaluda kortikosteroidravi alustamist (vt lõik 4.8).

### Kaasuv kemoterapia

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfamiid, doksorubiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui ka kestust), mis olenevalt kaasuvast ravimist võib olla eluohtlik või fataalne. Kõige sagedamini esinevad potentsiaalsed eluohtlikud või fataalsed kõrvaltoimed on mukosiit, diarröa, neutropeenia, neerukahjustus ja elektrolüütide tasakaalu häire. Suurenenud toksilisuse riski tõttu on vajalik IntronA ning kaasuvate kemoterapeutiliste ainete annuste hoolikas korrigeerimine (vt lõik 4.5). Kui IntronA-d kasutatakse koos hüdroksüureaga, võib kutaanse vaskuliidi esinemissagedus ning raskus tõusta.

### Krooniline C-hepatiit

#### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kroonilise C-hepatiidi uuringutes tehti kõigile patsientidele enne uuringusse lülitamist maksa biopsia, kuid kindlatel juhtudel (näiteks genotüüp 2 ja 3 patsiendid) võib ravida ka ilma histoloogilise kinnitusega. Vaadake kehtivast ravijuhisest, kas maksa biopsia on enne ravi ordineerimist vajalik.

#### *Monoterapia*

Harvadel juhtudel on täiskasvanutel kroonilise C-hepatiidi ravimisel IntronA-ga tekkinud kilpnäärme talitlushäired hüpo- või hüpertüreooosi näol. Kliinilistes uuringutes tekkis 2,8%-l IntronA ravi saavatest patsientidest kilpnäärme talitlushäireid. Tekkinud kilpnäärme talitlushäired olid ravitavad traditsiooniliste vahenditega. Mehhanism, kuidas IntronA võiks põhjustada kilpnäärme talitlushäireid, ei ole teada. Enne kui alustada kroonilise C-hepatiidi ravi IntronA-ga, kontrollida seerumi kilpnääret stimuleeriva hormooni (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) taset. Kui selles etapis avastatakse kilpnäärme mis tahes talitlushäire, tuleb seda ravida traditsioonilisel viisil. Kui TSH taset on võimalik ravimite abil hoida normi piires, võib IntronA raviga alustada. Kui IntronA ravi käigus tekivad kilpnäärme talitlushäirete viitavad sümptomid, tuleb TSH taset kontrollida. Kilpnäärme talitlushäirete olemasolul võib IntronA ravi jätkata juhul, kui ravimite abil on võimalik seerumi TSH taset hoida normi piires. IntronA ravi käigus tekkinud kilpnäärme talitlushäired ei ole ravi katkestamisel osutunud pöörduvateks (vt ka Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes).

#### *Laste ja noorukite täiendav spetsiifiline jälgimine kilpnäärme funktsiooni suhtes*

Ligikaudu 12%-l alfa-2b-interferooni ja ribaviriini kombinatsioonraviga ravitud lastest tekkis TSH taseme tõus. 4%-l lastest esines TSH väärtuse ajutine langemine alla normaalse taseme piiri. Enne IntronA ravi alustamist peab TSH tase olema määratud ja mis tahes kõrvalekallet kilpnäärme normaalses talitluses tuleb konventsionaalselt ravida. IntronA raviga tohib alustada siis, kui TSH normaalne tase on ravimitega kontrollitav. Alfa-2b-interferoon- ja ribaviriinravi ajal on täheldatud kilpnäärme funktsioonihäireid. Kui kilpnäärme talitluses on avastatud häireid, tuleb patsiendi kilpnääret uurida ja kliiniliselt sobivalt ravida. Lapsi ja noorukeid tuleb kilpnäärme funktsiooni osas iga 3 kuu järel uurida (näiteks TSH).

### *HCV/HIV-i koinfektsioon*

HIV-positiivsetel koinfitseerunud patsientidel, kes saavad kõrgaktiivset retroviiruste vastast ravi (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART), on kõrge oht laktatsidoosi tekkeks. IntronA ja ribaviriini lisamisel HAART-ravile tuleb olla ettevaatlik (vt ribaviriini omaduste kokkuvõtet). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib esineda suurenenud oht aneemia tekkeks.

HAART-ravi saavatel laialdase tsirroosiga koinfitseerunud patsientidel võib olla suurenenud oht maksa dekompensatsiooni tekkeks ja surmaks. Ainult alfainterferooni või kombineerituna ribaviriini lisamine nende patsientide raviskeemi võib seda ohtu suurendada.

### *HCV/HBV koinfektsioon*

B- ja C-viirushepatiidi koinfektsiooniga patsientidel, kes said ravi interferooniga, on teatatud B-hepatiidi reaktivatsiooni juhtudest (mõnikord raskete tagajärgedega). Reaktivatsiooni esinemissagedus on väike.

Kõiki patsiente tuleb skriinida B-hepatiidi suhtes enne C-hepatiidi vastase interferoonravi alustamist. Patsiente, kellel on B- ja C-hepatiidi koinfektsioon, tuleb seejärel jälgida ning ravida vastavalt kehtivatele ravijuhenditele.

### *Hamba ja hambajuureümbrise kahjustused*

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Patsiendid peavad oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõnedel patsientidel esineda oksendamist. Juhul kui selline reaktsioon tekib, tuleb patsiente teavitada vajadusest loputada hoolikalt suud pärast oksendamist.

### Laboratoorsed testid

Kõikidel patsientidel tuleb enne IntronA ravi algust ja perioodiliselt ka süsteemse ravi jooksul teha standardsed hematoloogilised ja vere biokeemilised testid (täielik ja diferentseeritud verepilt, trombotsüütide arv, elektrolüüdid, maksaensüümid, seerumi valk, seerumi bilirubiin ja seerumi kreatiniin).

B- või C-hepatiidi ravi korral on soovitatav teostada testid 1., 2., 4., 8., 12., 16. nädalal pärast ravi algust ning seejärel igal teisel ravikuul. Juhul kui ALAT tõuseb IntronA ravi käigus kahekordse algväärtuseni või enam, võib IntronA ravi jätkata vaid juhul, kui ei esine maksapuudulikkuse sümptomeid. ALAT suurenemise korral tuleb kahe nädalaste intervallidega jälgida järgnevaid maksa funktsionaalseid proove. ALAT, protrombiini aeg, aluseline fosfataas, albumiin ja bilirubiin.

Patsientidel, kellel ravitakse pahaloomulist melanoomi, tuleb ravi induktsioonifaasis jälgida iga nädal ja säilitusfaasis kord kuus maksafunktsiooni, leukotsüütide hulka ja diferentseeritud verepilti.

### Toime viljakusele

Interferoon võib mõjutada viljakust (vt lõik 4.6 ja 5.3).

### Oluline teave mõningate IntronA koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 2,5 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

## **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Narkootiliste, hüpnootiliste ainete ja rahustite kooskasutamisel IntronA-ga tuleb olla ettevaatlik.

IntronA koostoimet teiste ravimitega ei ole korralikult uuritud. IntronA-d tuleb ettevaatusega manustada kombineerituna teiste potentsiaalselt müelosupressiivsete ravimitega.

Interferoonid võivad mõjutada oksüdatiivset ainevahetust. Seda tuleb arvestada kooskasutamisel ravimitega, mis metaboliseeritakse selle raja kaudu – siia kuuluvad näiteks ksantiini derivaadid teofülliin ja aminofülliin. Seetõttu tuleb samaaegse ravi käigus ksantiinidega jälgida seerumi teofülliooni taset ning vajaduse korral annust muuta.

Kopsuinfiltreate, pneumoniiti ja pneumooniat, sealhulgas fataalset, on alfainterferooniga (sealhulgas IntronA-ga) ravi saavatel patsientidel kirjeldatud harva. Nende etioloogia on kindlaks tegemata. Nimetatud sümptomeid on sagedamini kirjeldatud neil juhtudel, kus koos alfainterferooniga on tarvitatud ka hiina ravimtaimepreparaati shosaikotot (vt lõik 4.4).

IntronA kombineerimine teiste kemoterapeutiliste ainetega (näiteks tsütarabiin, tsüklofosfaamid, doksorubitsiin, teniposiid) võib suurendada toksilisuse riski (nii selle raskust kui kestust) (vt lõik 4.4).

Vt ka ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet juhtudel, kus IntronA-d manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniline uuring, mis uurib 600 mg telbivudiini ööpäevas kombinatsiooni 180 mikrogrammi pegüleeritud alfa-2a-interferooni subkutaanse manustamisega kord nädalas, näitab, et see kombinatsioon on seotud suurenenud riskiga perifeerse neuropaatia tekkeks. Nende juhtude tekke mehhanism on teadmata (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 4.5 telbivudiini ravimi omaduste kokkuvõttest). Veel enam, telbivudiini ohutust ja efektiivsust kombinatsioonis interferoonidega kroonilise B-hepatiidi ravis ei ole näidatud. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Fertiilses eas naised/Kontratseptsioon meestel ja naistel

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast meetodit. Inimese leukotsütaarse interferooniga ravitud naistel on kirjeldatud seerumi östradiooli- ja progesteroonisisalduste langust.

Fertiilsetel meestel tuleb IntronA-d kasutada ettevaatusega.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriin põhjustab raseduse ajal manustatuna tõsiseid väärenguid. Erilise ettevaatusega tuleb vältida rasedaks jäämist naispatsientidel või IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi saavate meespatsientide partneritel. Fertiilses eas naised peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 4 kuud pärast ravi lõpetamist. Meespatsiendid või nende naissoost partnerid peavad kasutama efektiivset kontratseptsiooni kogu ravi vältel ja 7 kuud pärast ravi lõpetamist (vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõte).

##### Rasedus

Alfa-2b-interferooni kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimesele ei ole teada. IntronA-d tuleb raseduse ajal kasutada ainult juhtudel, kui oodatav kasu õigustab võimalikku riski lootele.

##### *Kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Ribaviriinravi ei tohi kasutada rasedatel naistel.

##### Imetamine

Andmed ravimi komponentide eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Võimalike kõrvaltoimete tõttu lapsele tuleb enne ravi alustamist rinnaga toitmine lõpetada.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Patsiente, kellel IntronA ravi käigus tekib väsimus, unisus või desorientatsioon, tuleb hoiatada, et nad väldiksid autojuhtimist ja masinate käsitlemist.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Vt ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtet ribaviriiniga seotud kõrvaltoimete kohta juhtudel, kus IntronA manustatakse koos ribaviriiniga kroonilise C-hepatiidiga patsientidele.

Kliiniliste uuringute andmetel olid erinevate näidustuste ja erinevate annuste korral (alates 6 miljonist RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas karvrakulise leukeemia korral kuni 100 miljoni RÜ/m<sup>2</sup>/nädalas melanoomi korral) kõige sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks püreeksia, väsimus, peavalu ja müalgia. Püreeksia ja väsimus olid sageli pöörduvad 72 tunni jooksul pärast ravi katkestamist või lõpetamist.

##### Täiskasvanud

Kliinilistes uuringutes said C-hepatiidiga patsiendid ühe aasta jooksul IntronA-d monoteerapiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Iga eelmainitud uuringutes osalenud patsient sai 3 miljonit RÜ IntronA-d kolm korda nädalas. **Tabelis 1** on toodud (raviga seotud) kõrvaltoimete esinemissagedus patsientidel kliiniliste uuringute põhjal, mis viidi läbi eelnevalt ravimata patsientidel ühe aasta jooksul. Kõrvaltoimed olid üldiselt nõrgad või mõõdukad. **Tabelis 1** toodud kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või ravimi turuletulekujärgselt. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\,000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 1</b> Kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgselt esinenud kõrvaltoimed ainult IntronA kasutamisel või kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                         | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Teadmata:                                                 | Farüngiit*, viirusinfektsioon*.<br>Bronhiit, sinusiit, lihtohatis (resistentne), riniit.<br>Bakteriaalne infektsioon.<br>Kopsupõletik <sup>§</sup> , sepsis.<br>B-hepatiidi reaktivatsioon HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel.                           |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                              | Leukopeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia, lümfopeenia.<br>Aplastiline aneemia.<br>Puhtakujuline punaliblede aplaasia, idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, trombootiline trombotsütopeeniline purpur.                                       |
| <b>Immuunsüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga harv:<br>Teadmata:                                                                                | Sarkoidoos, sarkoidoosi ägenemine.<br>Süsteemne erütematoosne luupus, vaskuliit, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), VKH sündroom, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria, angioödeem, bronhokonstriksioon, anafülaksia <sup>§</sup> . |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                                                             | Hüpotüreoidism <sup>§</sup> , hüpertüreoidism <sup>§</sup> .<br>Diabeet, ägenenud diabeet.                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:                                | Isutus.<br>Hüpokaltseemia, dehüdratsioon, hüperurikeemia, janu.<br>Hüperglütseemia, hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , söögiisu kasv.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:     | Depressioon, unetus, ärrituvus, emotsionaalne labiilsus*, erutuvus, närvilisus.<br>Segasusseisund, unehäire, libiido langus.<br>Suitsiidimõtted.<br>Suitsiidid, enesetapukatsed, agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu), psühhoos, sealhulgas hallutsinatsioonid.<br>Mõrvamõtted, vaimse seisundi muutus <sup>§</sup> , maania, bipolaarsed häired.                               |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Väga harv:<br>Teadmata:   | Pearinglus, peavalu, kontsentreerumishäired, suukuivus.<br>Treemor, paresteesia, hüpesteesia, migreen, kuumahood, unisus, maitsetundlikkuse häire.<br>Perifeerne neuropaatia.<br>Tserebrovaskulaarne hemorraagia, tserebrovaskulaarne isheemia, krambid, teadvushäire, entsefalopaatia.<br>Mononeuropaatiad, kooma <sup>§</sup> .                                                                          |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Harv:<br>Teadmata:                                     | Ähmastunud nägemine.<br>Konjunktiviit, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häired, silmavalu.<br>Võrkkesta hemorraagiad <sup>§</sup> , retinopaatiad (sealhulgas makulaarne ödeem), võrkkesta arteri või veeni ummistus <sup>§</sup> , optiline neuriiit, papillödeem, nägemisteravuse või nägemisulatus vähenev, väikeste täpikete esinemine nägemisväljas <sup>§</sup> .<br>Seroosne võrkkesta irdumine. |
| <b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                              | Vertiigo, tinnitus.<br>Kuulmise kadu, kuulmise häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Südame häired</b><br>Sage:<br>Aeg-ajalt:<br>Harv:<br>Väga harv:<br>Teadmata:                           | Palpitatsioon, tahhükardia.<br>Perikardiit.<br>Kardiomüopaatia.<br>Müokardi infarkt, südame isheemia.<br>Südamepaispuudulikkus, perikardi efusioon, arütmia.                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                                         | Hüpertensioon.<br>Perifeerne isheemia, hüpotensioon <sup>§</sup> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata: | Düspnoe*, köha*.<br>Ninaverejooks, respiratoorne häire, ninakinnisus, vesine nohu, mitteproduktiivne köha.<br>Kopsu infiltraadid <sup>§</sup> , pneumoniit <sup>§</sup> .<br>Kopsufibroos, pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon <sup>#</sup> .                                                                                                                                                            |

|                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:<br>Teadmata:               | Iiveldus/oksendamine, kõhuvalu, diarröa, stomatiit, düspepsia.<br>Haavandiline stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, keelepõletik, igemepõletik, kõhukinnisus, vedel väljaheide.<br>Pankreatiit, isheemiline koliit, haavandiline koliit, igemeveritus.<br>Mittespetsiifiline periodontaalne häire, mittespetsiifiline dentaalne häire <sup>§</sup> , keele pigmentatsioon. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                   | Hepatomegalia.<br>Hepatotoksilisus (sealhulgas fataalne).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:               | Alopeetsia, sügelus*, nahakuivus*, lööve*, suurenenud higistamine.<br>Psoriaas (esmane või ägenenud) <sup>§</sup> , makulopapulaarne lööve, erütematoosne lööve, ekseem, erüteem, nahahäire.<br>Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, multiformne erüteem.                                                                                                 |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv:      | Müalgia, artralgia, skeletilihaste valu.<br>Artriit.<br>Rabdomüolüüs, müosiit, jalakrambid, seljavalu.                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:<br>Väga harv:                                 | Sagenenud urineerimine.<br>Neeru funktsioonihäired, neerupuudulikkus, nefrootiline sündroom.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:                             | Amenorröa, valu rindades, düsmenorröa, menorraagia, menstruaaltsükli häired, vaginaalsed häired.                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:<br>Väga harv: | Põletik süstekohas, süstekoha reaktsioon*, väsimus, külmavärinad, pürexia <sup>§</sup> , gripitaolised sümptomid <sup>§</sup> , astenia, ärrituvus, valu rindkeres, halb enesetunne.<br>Valu süstekohas.<br>Süstekoha nekroos, näoturse.                                                                                                                                           |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                                             | Kehakaalu langus.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

\* Need toimed ilmnesid ainult IntronA kasutamisel.

§ Vt lõik 4.4.

#Interferoone sisaldavate ravimite klassile iseloomulik, vt allpool lõik „Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon”.

Nimetatud kõrvaltoimeid on täheldatud ka IntronA monoterapia korral.

C-hepatiidi korral täheldatavad kõrvaltoimed sarnanevad juhtudele, kus IntronA-d manustatakse teistsugustel näidustustel, kusjuures esineb oodatavat annusest sõltuvat esinemissageduse tõusu. Näiteks oli uuringus, kus melanoomiga patsientidele manustati adjuvantravina kõrges annuses IntronA-d, järgmiste kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem kui C-hepatiidi kliinilistes uuringutes: väsimus, pürexia, lihasvalud, neutropeenia/aneemia, isutus, iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus, külmavärinad, gripitaolised sümptomid, depressioon, alopeetsia, maitsetundlikkuse muutus ja pearinglus. Kõrvaltoimete raskusaste suurenes ka suureannuselise ravi korral (WHO 3. ja 4. aste

vastavalt 66%-l ja 14%-l patsientidest) võrreldes madalate annuste korral esineva kerge kuni mõõduka raskusastmega. Kõrvaltoimed taandusid tavaliselt annuse korrigeerimisel.

Südame-veresoonkonna kõrvaltoimed, eriti rütmihäired, on olnud seoses eelnevalt olemasoleva südamehaigusega või kardiotoksiliste ravimite eelnenud kasutamisega (vt lõik 4.4). Eelneva südamehaigusega patsiendil on harva kirjeldatud kardiomiopaatia, mis võib alfainterferoonravi katkestamisel olla pöörduv (vt lõik 4.4).

Alfainterferoone sisaldavate ravimite kasutamisel teatati pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) juhtudest eelkõige PAH riskiteguritega (nt portaalhüpertensioon, HIV-infektsioon, tsirroos) patsientidel. Juhtudest teatati erinevatel ajahetkedel, tavaliselt mitu kuud pärast ravi alustamist alfainterferooniga.

Alfainterferoonidega on teatatud väga erinevatest autoimmuunsetest ja immuunvahendatud häiretest, nagu kilpnäärme talitlushäired, dissemineerunud erütematoosluupus, reumatoidartriit (esmane või ägenenud), idiopaatiline ja trombootiline trombotsütopeeniline purpur, vaskuliit, neuropaatiad, sealhulgas mononeuropaatia (vt ka lõik 4.4).

Kliiniliselt olulised muutused laboratoorsetes näitajates esinevad kõige sagedamini annuste korral üle 10 miljoni RÜ päevas. Nendeks on granulotsüütide ja vere valgeliblede arvu vähenemine, vere hemoglobiinisalduse ja trombotsüütide arvu vähenemine, seerumi aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus, laktaatdehüdrogenaasi, seerumi kreatiniini ja urea lämmastiku sisalduse tõus. Teatatud on mõõdukast ja tavaliselt pöörduvast pantsütopeeniast. Ebaloomulikult on seerumi ALAT/ASAT-i aktiivsuse tõusu täheldatud ka mõnel ilma hepatiidiga patsiendil, samuti mõnel kroonilise B-hepatiidiga patsiendil, kellel kaasub sellega puhastumine viraalsest DNAp-ist.

#### Lapsed ja noorukid

##### *Krooniline C-hepatiit – kombinatsioonravi ribaviriiniga*

Kliinilistes uuringutes 118 lapsel ja noorukil (vanuses 3...16 aastat) katkestas kõrvaltoimete tõttu ravi 6%. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil uuritud laste ja noorukite piiratud populatsioonis sarnane täiskasvanutel täheldatuga, kuigi lastele spetsiifilise mõõndusega kasvu pärssumise osas, kuna ravi ajal oli täheldatav nii pikkuskasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 9 protsentiili) kui ka kaalu juurdekasvu protsentiiline vähenemine (keskmine protsentiiline vähenemine 13 protsentiili). 5-aastase ravijärgse jälgimisperioodi jooksul vastas laste keskmine pikkus 44. protsentiilile, mis oli väiksem normatiivse populatsiooni mediaanist ja väiksem kui nende keskmine esialgne pikkus (48. protsentiil). Pikkuse protsentiiline vähenemine > 15 protsentiili esines 97-st lapsest kahekümnel (21%), kellest 10-l lapsel 20-st esines perioodil ravi algusest kuni pikaajalise jälgimisperioodi (kuni 5 aastat) lõpuni pikkuse protsentiiline vähenemine > 30 protsentiili. 10...12 aastat pärast ravi lõppu oli nendest lastest 14 saavutanud oma lõpliku täiskasvanuea kehapikkuse ning 12 lapsel täheldati jätkuvalt kasvupeetust > 15 protsentiili. Kuni 48 nädalat kestnud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi jooksul täheldati kasvu pärssumist, mille tulemusel oli mõnel patsiendil täiskasvanueas lõplik kehapikkus lühem. Keskmise pikkuse protsentiiline vähenemine pikaajalise jälgimisperioodi lõpuks võrreldes esialgsega oli enim märgatav eeskätt puberteedieelses eas lastel (vt lõik 4.4).

Lisaks esines enesetapu mõtteid või -katseid ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu sagedamini kui täiskasvanutel (2,4% vs. 1%). Sarnaselt täiskasvanutele esines lastel ja noorukitel ka teisi psühhiaatrilisi kõrvaltoimeid (näiteks depressioon, emotsionaalne labiilsus ja unisus) (vt lõik 4.4). Lastel ja noorukitel esines täiskasvanutega võrreldes sagedamini süstekoha reaktsioone, pürektsiat, isutust, oksendamist ja emotsionaalset labiilsust. 30%-l patsientidest osutus vajalikuks annuse modifitseerimine, enamasti aneemia ja neutropeenia tõttu.

**Tabelis 2** on toodud kõrvaltoimed, mida täheldati lastel ja noorukitel läbi viidud kahes mitmekeskuselises kliinilises uuringus. Kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi vastavalt kategooriatele: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ). Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| <b>Tabel 2</b> Kliinilistes uuringutes lapse- ja noorukieas patsientidel, keda raviti IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga, väga sageli ja sageli esinenud kõrvaltoimed |                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Organsüsteemi klass</b>                                                                                                                                                 | <b>Kõrvaltoimed</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Viirusinfektsioon, farüngiit.<br>Seeninfektsioon, bakteriaalne infektsioon, pulmonaalne infektsioon, keskkõrvapõletik, hamba abstsess, lihtohatis, kuseteede infektsioon, vaginiit, gastroenteriit.                                                                                    |
| <b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b><br>Sage:                                                                              | Kasvaja (mittespetsiifilised).                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                                 | Aneemia, neutropeenia.<br>Trombotsütopeenia, lümfadenopaatia.                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Endokriinsüsteemi häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                                     | Hüpötüreoidism <sup>§</sup> .<br>Hüpertüreoidism <sup>§</sup> , virilism.                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                               | Isutus.<br>Hüpertriglütserideemia <sup>§</sup> , hüperurikeemia, söögiisu tõus.                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Psühhiaatrilised häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                          | Depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus.<br>Enesetapu mõtted, agressiivne reaktsioon, segasus, käitumishäired, ärritus, somnambulism, ärevus, närvilisus, unehäired, halvad unenäod, apaatia.                                                                                     |
| <b>Närvisüsteemi häired<sup>§</sup></b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                             | Peavalu, pearinglus.<br>Hüperkineesia, treemor, düsfoonia, paresteesia, hüpesteesia, hüpersteesia, kontsentreerumishäired, unisus.                                                                                                                                                     |
| <b>Silma kahjustused</b><br>Sage:                                                                                                                                          | Konjunktiviit, silmavalu, ebanormaalne nägemine, pisaranäärme häire.                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Vaskulaarsed häired</b><br>Sage:                                                                                                                                        | Kuumahood, kahvatus.                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b><br>Sage:                                                                                                           | Düspnoe, tahhüpnöe, ninaverejooks, köha, ninakinnisus, ninaärritus, rinorröa, aevastamine.                                                                                                                                                                                             |
| <b>Seedetrakti häired</b><br>Väga sage:<br>Sage:                                                                                                                           | Kõhulahtisus, oksendamine, iiveldus, kõhuvalu.<br>Suu haavandid, haavandiline stomatiit, stomatiit, valu paremas ülemises kvadrantis, düspepsia, keelepõletik, gastroösofageaalne refluks, pärasoole häire, seedetrakti häire, kõhukinnisus, vedel väljaheide, hambavalu, hamba häire. |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b><br>Sage:                                                                                                                                  | Maksafunktsiooni häired.                                                                                                                                                                                                                                                               |



|                                                                             |                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b><br>Väga sage:<br>Sage:               | Alopeetsia, lööve.<br>Fotosensitiivne reaktsioon, makulopapuloosne lööve, ekseem, akne, nahakahjustused, küüne häire, nahavärvi muutus, sügelus, naha kuivus, erüteem, verevalumid, suurenenud higistamine. |
| <b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b><br>Väga sage:               | Artralgia, müalgia, skeetilihaste valu.                                                                                                                                                                     |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b><br>Sage:                                 | Enurees, urineerimishäire, kusepidamatus.                                                                                                                                                                   |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b><br>Sage:               | <u>Naised</u> : amenorröa, menorraagia, menstruatsiooni häire, tupe häire.<br><u>Mehed</u> : munandivalu.                                                                                                   |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b><br>Väga sage:<br>Sage: | Süstekoha põletik, süstekoha reaktsioon, väsimus, külmavärinad, pürekia <sup>§</sup> , gripisarnased sümptomid <sup>§</sup> , halb enesetunne, ärrituvus.<br>Valu rinnakus, astenia, turse, süstekoha valu. |
| <b>Uuringud</b><br>Väga sage:                                               | Kasvukiiruse vähenemine (eakohase pikkuskasvu- ja/või kaalulangus) <sup>§</sup> .                                                                                                                           |
| <b>Vigastus ja mürgistus</b><br>Sage:                                       | Naha rebestus.                                                                                                                                                                                              |

<sup>§</sup> Vt lõik 4.4.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Ägeda kliinilise manifesteerumisega lõppenud üleannustamist ei ole kirjeldatud, kuid nagu iga farmakoloogilise toimeainega, on sel juhul näidustatud sümptomaatiline ravi koos elutähtsate funktsioonide sagedase monitooringu ja patsiendi jälgimisega.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: alfa-2b-interferoon, ATC-kood: L03AB05.

IntronA on steriilne stabiilne kõrgelt puhastatud alfa-2b-interferoon, mis on toodetud rekombinantse DNA meetodil. Rekombinantne alfa-2b-interferoon on vees lahustuv proteiin molekulmassiga ligikaudu 19 300 daltonit. See on saadud *E. coli* tüvest, millesse on viidud insenergeneetiliselt valmistatud plasmiidne hübriid, milles on inimese leukotsüütidest pärit alfa-2b-interferooni geen.

IntronA aktiivsus on antud RÜ-des, kusjuures 1 mg rekombinantset alfa-2b-interferooni proteiini vastab  $2,6 \times 10^8$  RÜ-le. Rahvusvahelised ühikud on määratud, võrreldes rekombinantse alfa-2b-interferooni aktiivsust rahvusvahelise standardiga, inimese leukotsüütide interferooni preparaadiga, mis on kindlaks määratud Maailma Tervishoiuorganisatsiooni poolt.

Interferoonid on väikeste proteiinide perekond molekulmassiga vahemikus 15 000...21 000 daltonit. Neid valmistavad ning sekreteerivad rakud vastuseks viirusinfektsioonidele või erinevatele sünteetilistele ja bioloogilistele indutseerijatele. Eristatakse kolme põhilist interferoonide klassi: alfa, beeta ja gamma. Need kolm põhiklassi ei ole homogeenised ning neisse kuuluvad erineva molekulaarse ehitusega interferoonid. Identifitseeritud on rohkem kui 14 geneetiliselt erinevat inimese alfainterferooni. IntronA on klassifitseeritud kui rekombinantne alfa-2b-interferoon.

Interferoonide rakuline aktiivsus põhineb nende seostumisel spetsiifiliste membraanireseptoritega rakkude pinnal. Inimese interferooni retseptorid, mis on eraldatud inimese lümfoblastoidsetest (Daudi) rakkudest, on väga asümmeetrilised valgud. Nendega seostuvad selektiivselt inimese interferoonid, kuid mitte hiire interferoonid, mis viitab liigispetsiifilisusele. Uuringud teiste interferoonidega on näidanud ka liigispetsiifilisuse olemasolu. Siiski on mõned ahviliigid (näiteks reesusmakaak) tundlikud farmakoloogilisele stimulatsioonile inimese esimest tüüpi interferoonidega.

Paljude uuringute tulemused näitavad, et pärast seostumist rakumembraaniga algatab interferoon rakusiseste protsesside ahela, põhjustades sealhulgas ka teatud ensüümide induktsiooni. Arvatakse, et see protsess on vähemalt osaliselt aluseks interferooni erinevatele rakulistele vastustele, mille hulka kuuluvad viiruse replikatsiooni pärssimine viirusega nakatunud rakkudes, rakkude proliferatsiooni allasurumine ja immuunsüsteemi moduleerimine, nagu makrofaagide fagotsütaarse aktiivsuse tõus ning lümfotsüütide spetsiifilise tsütotoksilisuse tõus sihtrakkude suhtes. Ükskõik missugune või ka kõik eelpool nimetatud toimetehhanismid kokku võivad olla aluseks interferooni terapeutilistele toimetele.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon on näidanud antiproliferatiivset efekti nii loomsetes ja inimese rakukultuurides kui ka inimese tuumori ksenotransplantaatides loomadel. *In vitro* on näidatud ka olulist immunomodulaarset toimet.

Rekombinantne alfa-2b-interferoon pärsib samuti ka viiruste replikatsiooni nii *in vitro* kui ka *in vivo*. Kuigi rekombinantse alfa-2b-interferooni antiviraalse toime mehhanism on täpselt teadmata, on see seotud ilmselt muutustega peremeesraku metabolismis. Selle tulemusel inhibeeritakse viiruste replikatsioon või kui ka replikatsioon jätkub, ei ole viirused seejärel enam võimelised rakust lahkuma.

#### Krooniline B-hepatiit

Senine kliiniline kogemus 4...6 kuu jooksul alfa-2b-interferooni ravi saavate patsientidega näitab, et ravi võib anda tulemuseks seerumi HBV-DNA puhastumise (kliirensi). Täheldatud on ka maksa histoloogiliste näitajate paranemist. HBe Ag (*hepatitis B envelope antigen*, B-hepatiidi viiruse ümbrise antigeen) ja HBV-DNA taandumisega täiskasvanud patsientidel on täheldatud olulist haigestumise ja suremuse vähenemist.

Alfa-2b-interferooni on manustatud (annuses 6 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas 6 kuu jooksul) ka kroonilist aktiivset B-hepatiiti põdevatele lastele. Metodoloogilise vea tõttu efektiivsust näidata ei õnnestunud. Lisaks esines alfa-2b-interferooniga ravitud lastel kasvukiiruse langus ja mõningatel juhtudel täheldati depressiooni.

#### Krooniline C-hepatiit täiskasvanud patsientidel

Täiskasvanud patsientidel, kes saavad interferoonravi kombinatsioonis ribaviriiniga, on saavutatud püsiv ravivastuse määr 47%. Kõige efektiivsem on olnud kombinatsioonravi pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga (püsiv ravivastuse määr 61%, mis saavutati varasemalt ravi mittesaanud patsientidel läbiviidud uuringus ribaviriini annusega > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA monoterapia või kombinatsioonravi ribaviriiniga on uuritud neljas randomiseeritud III faasi kliinilises uuringus, mis hõlmasid 2552 kroonilise C-hepatiidiga ja varasemalt interferoonravi mittesaanud patsienti. Uuringutes võrreldi IntronA efektiivsust eraldiseisvalt või kombinatsioonis ribaviriiniga. Efektiivsuse kriteeriumiks oli püsiv viroloogiline ravivastus 6 kuud pärast ravi lõppu. Uuringutesse kaasatud patsientidel esines krooniline C-hepatiit, mis oli leidnud kinnitust positiivse HCV-RNA tulemusena PCR (*polymerase chain reaction*, polümeraasi ahelreaktsioon) analüüsil

(> 100 koopiat/ml), kroonilise hepatiidi histoloogilise diagnoosiga sobiva maksabiopsiana (muud kroonilise hepatiidi võimalused välistatud) ja ALAT-i ebanormaalse sisaldusena seerumis.

IntronA manustati annuses 3 miljonit RÜ kolm korda nädalas monoterapiiana või kombinatsioonis ribaviriiniga. Enamikku nendesse kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientidest raviti ühe aasta jooksul. Kõiki patsiente jälgiti 6 kuu jooksul pärast ravi lõppemist, et teha kindlaks püsiva viroloogilise ravivastuse olemasolu. Püsiva viroloogilise ravivastuse määrad IntronA-ga või kombinatsioonravis ribaviriiniga ühe aasta jooksul ravitud ravirühmades (kahest uuringust) on näidatud **tabelis 3**.

IntronA koosmanustamine ribaviriiniga suurendas IntronA efektiivsust kroonilise C-hepatiidiga ja varasema interferoonravi kogemusteta patsientidel vähemalt kaks korda. Ravivastust määravateks prognostilisteks faktoriteks on teadaolevalt HCV genotüüp ja esialgne viiruskoopiate arv. Kõikides alarühmades võib täheldada IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni efektiivsemat ravivastust võrreldes IntronA monoterapiaga. Suhteline kasu IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravist on eriti oluline patsientide alarühmas, mis allub ravile kõige raskemalt (1. genotüüp ja suur viiruskoopiate arv) (**tabel 3**).

Nendes kliinilistes uuringutes paranes ravivastus raviskeemi täpse järgimise korral. Genotüübist sõltumatult võis täheldada, et patsientidel, kes said raviks IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga ja seda  $\geq 80\%$  ulatuses raviks määratud kogusest, oli 1-aastase ravikuuri ja sellele järgneva 6-kuulise perioodi tulemusena püsiva ravivastuse määr kõrgem kui neil, kes kasutasid < 80% raviks määratud kogusest (56% vs. 32% uuringus C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Püsiv viroloogiline ravivastus IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga (ravi kestus üks aasta) genotüübi ja viiruse hulga järgi |                                          |                                            |                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HCV genotüüp</b>                                                                                                                            | <b>I<br/>N = 503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N = 505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Kõik genotüübid</b>                                                                                                                         | <b>16%</b>                               | <b>41%</b>                                 | <b>47%</b>                           |
| <b>1. genotüüp</b>                                                                                                                             | 9%                                       | 29%                                        | 33%                                  |
| 1. genotüüp<br>$\leq 2$ miljonit koopiat/ml                                                                                                    | 25%                                      | 33%                                        | 45%                                  |
| 1. genotüüp<br>> 2 miljonit koopiat/ml                                                                                                         | 3%                                       | 27%                                        | 29%                                  |
| <b>2./3. genotüüp</b>                                                                                                                          | 31%                                      | 65%                                        | 79%                                  |

I IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas)

I/R IntronA (3 milj RÜ-d 3 korda nädalas) + ribaviriin (1000/1200 mg/ööpäevas)

#### *HCV/HIV koinfitseerunud patsiendid*

HIV-i ja HCV-ga koinfitseerunud patsientidel on läbiviidud kaks kliinilist uuringut. Üldiselt oli mõlemas uuringus ravivastuse saavutamine vähem tõenäoline neil patsientidel, kes said IntronA ja ribaviriini kombinatsiooni võrreldes patsientidega, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni koos ribaviriiniga. Ravivastus, mida täheldati mõlemas uuringus, on toodud **tabelis 4**. Uuring 1 (RIBAVIC; P01017) oli randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kuhu kaasati 412 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel esines samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (1,5 µg/kg/nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) või IntronA-d (3 milj RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800 mg/ööpäevas) 48 nädala jooksul, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Uuring 2 (P02080) oli randomiseeritud

ühikeskuseline uuring, kuhu kaasati 95 eelnevalt ravi mittesaanud kroonilise C-hepatiidiga täiskasvanud patsienti, kellel oli samaaegselt HIV-infektsioon. Patsiendid randomiseeriti saama kas pegüleeritud alfa-2b-interferooni (100 või 150 µg/nädalas sõltuvalt kehakaalust) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust) või IntronA-d (3 milj. RÜ kolm korda nädalas) ja ribaviriini (800...1200 mg/ööpäevas sõltuvalt kehakaalust). Ravi kestus oli 48 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood, välja arvatud patsiendid genotüüpidega 2 või 3 ja viiruskoopiate arvuga < 800 000 RÜ/ml (Amplicor), keda raviti 24 nädalat, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood.

| <b>Tabel 4</b> Püsiv viroloogiline ravivastus genotüübi järgi HCV/HIV-iga koinfitseerunud patsientidel pärast IntronA manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga vs. pärast pegüleeritud alfa-2b-interferooni manustamist kombinatsioonis ribaviriiniga |                                                                            |                                               |                        |                                                                                                                  |                                                                   |                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Uuring 1<sup>1</sup></b>                                                |                                               |                        | <b>Uuring 2<sup>2</sup></b>                                                                                      |                                                                   |                        |
|                                                                                                                                                                                                                                                        | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (1,5 µg/kg/nädalas) + ribaviriin (800 mg) | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800 mg) | p-väärtus <sup>a</sup> | pegüleeritud alfa-2b-interferoon (100 või 150 <sup>c</sup> µg/nädalas) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 milj RÜ TIW) + ribaviriin (800...1200 mg) <sup>d</sup> | p-väärtus <sup>b</sup> |
| Kõik                                                                                                                                                                                                                                                   | 27% (56/205)                                                               | 20% (41/205)                                  | 0,047                  | 44% (23/52)                                                                                                      | 21% (9/43)                                                        | 0,017                  |
| Genotüüp 1, 4                                                                                                                                                                                                                                          | 17% (21/125)                                                               | 6% (8/129)                                    | 0,006                  | 38% (12/32)                                                                                                      | 7% (2/27)                                                         | 0,007                  |
| Genotüüp 2, 3                                                                                                                                                                                                                                          | 44% (35/80)                                                                | 43% (33/76)                                   | 0,88                   | 53% (10/19)                                                                                                      | 47% (7/15)                                                        | 0,730                  |

RÜ = rahvusvaheline ühik, TIW = kolm korda nädalas.

a: p-väärtus põhineb Cochran-Manteli-Haenszeli hii ruudu testil.

b: p-väärtus põhineb hii ruudu testil.

c: patsiendid < 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 100 µg/nädalas ja patsiendid ≥ 75 kg said pegüleeritud alfa-2b-interferooni 150 µg/nädalas.

d: ribaviriini annus oli 800 mg < 60 kg patsientidel, 1000 mg 60...75 kg patsientidel ja 1200 mg > 75 kg patsientidel.

<sup>1</sup> Carrat F., Bani-Sadr F., Pol S. jt. JAMA 2004; 292(23): 2839-2848.

<sup>2</sup> Laguno M., Murillas J., Blanco J.L. jt. AIDS 2004; 18(13): F27-F36.

### Retsidiiviga patsiendid

Kahe kliinilise uuringu käigus said IntronA monoterapiat või IntronA kombinatsiooni ribaviriiniga kokku 345 eelneva alfa-interferoonravi kogemusega patsienti. Nendel patsientidel suurendas ribaviriini lisamine IntronA-le efektiivsust 10 korda võrreldes olukorraga, kus kroonilise C-hepatiidi raviks kasutati IntronA monoterapiat (48,6% vs. 4,7%). Nimetatud paranemine efektiivsuse osas hõlmas HCV taandumist seerumist (< 100 koopiat/ml PCR analüüsil), maksapõletiku paranemist ja ALAT-i normaliseerumist, samuti püsis ravivastus veel 6 kuud pärast ravi lõppu.

### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Laiatuluslikus kliinilises uuringus, kuhu kaasati 1071 eelnevalt mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni või mittepegüleeritud alfa-2b-interferooni/ribaviriini saanud patsiendid, jälgiti püsiva viroloogilise ravivastuse kestust ning hinnati jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele. 462 patsienti lõpetasid vähemalt 5 aastat kestnud pikaajalise jälgimisperioodi ning ainult 12-l püsiva ravivastusega patsiendil 492-st esines retsidiiv.

Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestva püsiva ravivastuse kohta kõigil patsientidel on 97% usaldusintervalliga 95% (95%, 99%).

Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga (koos ribaviriiniga või ilma) ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni lahenemises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. Siiski, see ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

### Krooniline C-hepatiit lastel ja noorukitel

Lastel ja noorukitel on läbi viidud kolm kliinilist uuringut; kaks standardse interferooni ja ribaviriiniga ning üks pegüleeritud interferooni ja ribaviriiniga. Patsiendid, kes said pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriini, saavutasid tõenäolisemalt ravivastuse kui patsiendid, kes said IntronA-d ja ribaviriini.

Kahes mitmekeskuselises uuringus osalenud 3...16 aastased lapsed ja noorukid, kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga (määratud tsentraalses laboratooriumis teadusliku RT-PCR meetodiga), said 1 aasta jooksul IntronA-d 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> kolm korda nädalas ja ribaviriini 15 mg/kg ööpäevas, millele järgnes 6-kuuline jälgimisperiood. Kokku osales 118 patsienti: 57% meessoost, 80% valge rassi esindajaid, 78% 1. genotüübiga ja 64% ≤ 12-aastaseid. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge või mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kahes mitmekeskuselises uuringus oli PVR-i määr lastel ja noorukitel sarnane täiskasvanutele. Kuna neis kahes mitmekeskuselises uuringus puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste kohta ja võimalike kõrvaltoimete tõttu tuleb selle populatsiooni korral ribaviriini ja alfa-2b-interferooni kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt lõik 4.1, 4.4 ja 4.8).

Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 5**.

| <b>Tabel 5</b> Püsiv viroloogiline ravivastus eelnevalt ravimata lastel ja noorukitel |                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | <b>IntronA 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas<br/>+<br/>ribaviriin 15 mg/kg/ööpäevas</b> |
| Üldine ravivastus <sup>a</sup> (n = 118)                                              | 54 (46%)*                                                                                         |
| Genotüüp 1 (n = 92)                                                                   | 33 (36%)*                                                                                         |
| Genotüüp 2/3/4 (n = 26)                                                               | 21 (81%)*                                                                                         |

\* Patsientide arv (%).

<sup>a</sup> Määratletud kui teadusliku RT-PCR meetodiga määratud HCV-RNA tase allpool tuvastamise piiri ravi lõpus ja jälgimise perioodi vältel.

### Pikaajalise efektiivsuse andmed

Viieaastane pikaajaline vaatlev jätku-uuring hõlmas 97 kroonilise C-hepatiidiga pediaatrilist patsienti pärast ravi standardse interferooniga mitmekeskuselistes uuringutes. Selle uuringu lõpetas seitsekümmend protsenti (68/97) kõigist hõlmatud isikutest, kellest 75%-l (42/56) oli püsiv ravivastus. Selle uuringu eesmärk oli kord aastas määrata PVR-i kestust ning hinnata jätkuva viroloogilise negatiivsuse mõju kliinilisele ravivastusele patsientidel, kellel säilis püsiv ravivastus 24. ravijärgsel nädalal pärast 48-nädalast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi. Pikaajalise jälgimise jooksul pärast alfa-2b-interferoon ja ribaviriinravi lõpetamist säilis PVR kõigil peale ühe pediaatrilise isiku. Kaplani-Meieri hinnang üle 5 aasta kestnud püsiva ravivastuse kohta pediaatrilistel patsientidel, keda raviti alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga, on 98% (95% usaldusintervall: 95%, 100%). 24. jälgimisnädalal normaalse ALAT-i tasemega isikutest püsis 98%-l (51/52) normaalne ALAT-i tase viimasel visiidil. Kroonilise C-hepatiidi mittepegüleeritud alfa-2b-interferooniga koos ribaviriiniga ravi käigus saavutatud PVR-i tulemuseks on pikaajaline viirusevaba seisund, mis avaldub maksa infektsiooni kadumises ning kroonilise C-hepatiidi kliinilises paranemises. See siiski ei välista maksanähtude ilmnemise võimalust patsientidel, kel esineb tsirroos (sealhulgas hepatokartsinoom).

### Pegüleeritud alfa-2b-interferooni ja ribaviriiniga läbi viidud uuringu tulemused

Kompenseeritud kroonilise C-hepatiidiga ja tuvastatava HCV-RNA-ga 3...17-aastased lapsed ja noorukid osalesid mitmekeskuselises uuringus ja said HCV genotüübi ja esialgse viiruskoopiate arvu alusel 24 või 48 nädala jooksul ravi alfa-2b-peginterferooniga 60 µg/m<sup>2</sup> ja ribaviriiniga 15 mg/kg ööpäevas üks kord nädalas. Kõiki patsiente jälgiti pärast ravi 24 nädala jooksul. Ravi sai kokku 107 patsienti, kellest 52% olid naissoost, 89% valgest rassist, 67%-l oli HCV genotüüp 1 ja 63% olid < 12-aastased. Uuritav populatsioon koosnes peamiselt kerge kuni mõõduka C-hepatiidiga lastest. Kuna puuduvad andmed raske progresseeruva haigusega laste ja võimalike kõrvaltoimete kohta, tuleb selle populatsiooni korral alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini kombinatsioonravi kasu ja riski vahekorda hoolikalt hinnata (vt alfa-2b-peginterferooni ja ribaviriini ravimi omaduste kokkuvõtteid lõik 4.4). Uuringu tulemused on kokku võetud **tabelis 6**.

| <b>Tabel 6</b> Püsiv viroloogiline ravivastus ( $n^{a,b}$ (%)) eelnevalt ravi mittesaanud lastel ja noorukitel genotüübi ja ravi kestuse järgi – kõik uuritavad<br>$n = 107$ |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                              | <b>24 nädalat</b> | <b>48 nädalat</b> |
| Kõik genotüübid                                                                                                                                                              | 26/27 (96%)       | 44/80 (55%)       |
| Genotüüp 1                                                                                                                                                                   | -                 | 38/72 (53%)       |
| Genotüüp 2                                                                                                                                                                   | 14/15 (93%)       | -                 |
| Genotüüp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | 12/12 (100%)      | 2/3 (67%)         |
| Genotüüp 4                                                                                                                                                                   | -                 | 4/5 (80%)         |

a: Ravivastus oli määratletud kui mittemääratav HCV-RNA 24. ravijärgsel nädalal, alumine määramispiir = 125 RÜ/ml.

b:  $n$  = ravivastuse saavutanud/antud genotüübiga isikute arv ja määratud ravi kestus.

c: 3. genotüübiga ja väikese viiruskoopiate arvuga ( $< 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 24 nädalat, samas kui 3. genotüübiga ja suure viiruskoopiate arvuga ( $\geq 600\,000$  RÜ/ml) patsiendid pidid saama ravi 48 nädalat.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

IntronA farmakokineetikat uuriti tervetel vabatahtlikel pärast 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> ja 10 miljoni RÜ suuruse annuse ühekordset subkutaanset, 5 miljoni RÜ/m<sup>2</sup> intramuskulaarset ja 30-minutilise tilkinfusioonina manustamist. Subkutaanse ja intramuskulaarse manustamise järgselt olid keskmised seerumi interferooni kontsentratsioonid võrreldavad. Maksimaalne seerumi kontsentratsioon saabus 12 tundi pärast väiksema annuse ja 6...8 tundi pärast suurema annuse manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg interferoonisüstide korral oli vastavalt ligikaudu kas 2...3 tundi või 6...7 tundi. Interferooni tase seerumis langes allapoole määratavuse piiri vastavalt kas 16 või 24 tundi pärast süstimist. Biosaadavus oli nii subkutaanse kui ka intramuskulaarse manustamisviisi korral üle 100%.

Intravenoosse manustamise järgselt saavutas seerumi interferooni tase maksimumväärtuse (135...273 RÜ/ml) pärast infusiooni lõppu, seejärel langes veidi kiiremini kui pärast subkutaanset või intramuskulaarset ravimi manustamist, muutudes mittemääratavaks 4 tundi pärast infusiooni. Eliminatsiooni poolväärtusaeg oli ligikaudu kaks tundi.

Interferooni sisaldus uriinis jäi pärast manustamist allapoole määratavuse piiri hoolimata sellest, missugust eelpool toodud kolme manustamisteed kasutati.

Schering-Plough' poolt jälgitavas kliinilises uuringus osalevate IntronA patsientide seerumiproove kasutades viidi läbi ka interferooni neutraliseeriva faktori määramine. Interferooni neutraliseerivad faktorid on antikehad, mis neutraliseerivad interferooni antiviraalse aktiivsuse. Neutraliseeriv faktor tekib kliiniliselt 2,9%-l süsteemset vähivastast ravi saavatest patsientidest ja 6,2%-l kroonilise hepatiidiga patsientidest. Neutraliseerivate faktorite määratav tiiter on peaaegu kõigil juhtudel madal ja ei ole reeglipäraselt seotud reaktsiooni kadumise ega ühegi teise autoimmuunse fenomeniga. Hoolimata madalast neutraliseerivate faktorite tiitrist ei täheldatud hepatiidiga patsientidel reaktsiooni kadumist.

### Lapsed ja noorukid

IntronA süstide ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga 5...16-aastastel lastel ja noorukitel on kokku võetud **tabelis 7**. IntronA ja ribaviriini (normannuses) farmakokineetika on täiskasvanutel ja lastel või noorukitel sarnane.

| <b>Tabel 7</b> Keskmise (% variatsioonikordaja) IntronA ja ribaviriini kapslite mitmeannuseline farmakokineetiline profiil kroonilise C-hepatiidiga lastel või noorukitel |                                                                           |                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Näitaja</b>                                                                                                                                                            | <b>Ribaviriin</b><br>15 mg/kg/ööpäevas jagatuna<br>2 annuseks<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 miljonit RÜ/m <sup>2</sup> 3 korda<br>nädalas<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (t)                                                                                                                                                      | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                                       |
| AUC*                                                                                                                                                                      | 29 774 (26)                                                               | 622 (48)                                                                      |
| Jälgitav kliirens l/t/kg                                                                                                                                                  | 0,27 (27)                                                                 | ei ole tehtud                                                                 |

\* AUC<sub>12</sub> (ng•t/ml) ribaviriini; AUC<sub>0-24</sub> (RÜ•t/ml) IntronA jaoks

#### Ülekandumine seemnevedelikku

Ribaviriini ülekandumist seemnevedelikku on uuritud. Ribaviriini kontsentratsioon on umbes kaks korda suurem seemnevedelikus kui vereseerumis. Siiski on ribaviriini süsteemset toimet naissoost partnerile pärast suguühet ravitud patsiendiga hinnatud ja see jääb väga piiratuks, võrreldes ribaviriini terapeutilise plasmakontsentratsiooniga.

### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kuigi interferoon on teadaolevalt liigispetsiifiline, viidi siiski läbi ka toksilisuse uuringud loomadel. Inimese rekombinantse alfa-2b-interferooni süstimisel kuni kolme kuu pikkuse perioodi vältel ei ole toksilisuse nähtusid hiirtel, rottidel ega küülikutel ilmnenu. Annuse  $20 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul jaava makaakidele (*Macaca fascicularis*) märkimisväärset toksilisust ei täheldatud. Toksilisus ilmnis ahvidel annuste  $100 \times 10^6$  RÜ/kg/ööpäevas manustamisel 3 kuu jooksul.

Uuringutes, kus interferooni manustati primaatidele (välja arvatud inimene), on täheldatud menstruaaltsükli häireid (vt lõik 4.4).

Loomadel läbiviidud reproduktiivuurinud on näidanud, et rekombinantne alfa-2b-interferoon ei olnud teratogeenne rottidele ega küülikutele, samuti ei tekitanud see kõrvalekaldeid raseduse normaalses kulgemises, loote arengus ega viljakushäireid ravitud rottide järglastel. On näidatud, et alfa-2b-interferoon kutsus esile abordi reesusmakaagil (*Macaca mulatta*) manustatuna 90 ja 180 korda suuremas annuses kui soovitatud lihasesisene või nahaalune annus, milleks on 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>. Aborti esines kõikides annuserühmades (7,5 miljonit, 15 miljonit ja 30 miljonit RÜ/kg) ning abortide arvu tõus oli kontrollrühmaga võrreldes statistiliselt oluline rühmades, kes said keskmisi või kõrgeid annuseid (vastavalt 90 ja 180 korda rohkem kui 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup>, mis on soovitatav lihasesiseseks või nahaaluseks manustamiseks). Teadaolevalt põhjustab muude alfa- ja beetainterferooni vormide kõrgetes annustes manustamine reesusmakaagil annusest sõltuvaid anovulatoorseid ja aborti indutseerivaid toimeid.

Alfa-2b-interferooni mutageensuse uuringutes kõrvaltoimeid ei sedastatud.

#### IntronA pluss ribaviriin

Noorloomadega ei ole tehtud katseid, et uurida alfa-2b-interferooni ravi mõju kasvule, arengule, seksuaalsele küpsemisele ja käitumisele. Prekliinilised juveniilse toksilisuse andmed on näidanud väikest annusest sõltuvat üldise kasvu vähenemist vastsündinud rottidel, kellele annustati ribaviriini (vt lõik 5.3 Rebetoli ravimi omaduste kokkuvõttest, juhul kui IntronA-d manustatakse kombinatsioonis ribaviriiniga).

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Veevaba dinaatriumfosfaat

Naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat  
Dinaatriumedetaat  
Naatriumkloriid  
M-kresool  
Polüsorbaat 80  
Süstevesi

## 6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

## 6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

Pärast pakendi esmast avamist: temperatuuril 2 °C...8 °C püsib ravim kasutamiseks keemiliselt ja füüsikaliselt stabiilsena 28 päeva.

Mikrobioloogilisest aspektist võib ravimit pärast avamist säilitada 2 °C...8 °C juures maksimaalselt 28 päeva. Teistsuguse kasutamise aja ja säilitustingimuste eest vastutab toote kasutaja.

Kõlblikusaja piires võib transpordiks lahust hoida temperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, ei tohi seda panna tagasi külmkappi taassäilitamiseks, vaid see tuleb hävitada.

## 6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

## 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

2,5 ml lahust (vastab 25 miljonile RÜ) sisaldub mitmeannuselises (I tüüpi klaasist) viaalis suletud (halobutüülkummist) korgiga ja (alumiiniumist) rõhkklambriga ning kaetud (polüpropüleenist) ümbrisega.

IntronA-d tarnitakse järgnevalt:

- pakendis 1 viaal
- pakendis 1 viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 1 viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 1 viaal, 6 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali;
- pakendis 2 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali, 12 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali;
- pakendis 12 viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 72 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.



## 6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Mitte kõik ravimvormid ning tugevused ei ole teatud näidustuste korral sobilikud. Palun veenduge, et olete valinud sobiva ravimvormi ning tugevuse.

IntronA süste- või infusioonilahust võib süstida kohe, kui vajalik annus on steriilse süstenõelaga viaalist süstlasse võetud.

Täpne juhised ravimi subkutaanseks kasutamiseks on toodud pakendi infolehes (vt „Kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida“).

IntronA ettevalmistamine intravenoosseks infusiooniks: infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada mis tahes suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelis olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Sarnaselt kõikidele parenteraalselt manustatavatele ravimitele tuleb IntronA süste- või infusioonilahust enne kasutamist visuaalselt kontrollida sademe ja värvimuutuste suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu.

## 7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

## 8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 09.03.2000  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.03.2010

## 10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusuaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

### **III LISA**

#### **PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

#### **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

Ravimil on müügiluba lõppenud

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 3 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 3 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni 0,5 ml lahuses.

### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdiveisinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

3 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus

1 üheannuseline viaal

1 üheannuseline viaal, 1 süstalt (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon

6 üheannuselist viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni

12 üheannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne või intravenoosne.

Enne intravenoosset kasutamist lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist tuleb järele jäänud lahus hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/127/011 1 üheannuseline viaal  
EU/1/99/127/012 1 üheannuseline viaal, 1 süstal (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon  
EU/1/99/127/013 6 üheannuselist viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni  
EU/1/99/127/014 12 üheannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IntronA 3 miljonit RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN



**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

IntronA 3 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

3 miljonit RÜ/0,5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 5 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 5 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni 0,5 ml lahuses.

### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

5 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus

1 üheannuseline viaal

1 üheannuseline viaal, 1 süstalt (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon

6 üheannuselist viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni

12 üheannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne või intravenoosne.

Enne intravenoosset kasutamist lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist tuleb järele jäänud lahus hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/127/015 1 üheannuseline viaal  
EU/1/99/127/016 1 üheannuseline viaal, 1 süstal (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon  
EU/1/99/127/017 6 üheannuselist viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni  
EU/1/99/127/018 12 üheannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IntronA 5 miljonit RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

IntronA 5 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

5 miljonit RÜ/0,5 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 10 miljonit RÜ/ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon

### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni 1 ml lahuses.

### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

10 miljonit RÜ/ml süste- või infusioonilahus

1 üheannuseline viaal

1 üheannuseline viaal, 1 süstalt (2 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon

6 üheannuselist viaali, 6 süstalt (2 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni

12 üheannuselist viaali, 12 süstalt (2 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne või intravenoosne.

Enne intravenoosset kasutamist lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

### 8. KÕLBLIKUSAEG

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Pärast annuse manustamist tuleb järele jäänud lahus hävitada.

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/127/019 1 üheannuseline viaal  
EU/1/99/127/020 1 üheannuseline viaal, 1 süstal (2 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon  
EU/1/99/127/021 6 üheannuselist viaali, 6 süstalt (2 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni  
EU/1/99/127/022 12 üheannuselist viaali, 12 süstalt (2 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IntronA 10 miljonit RÜ

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

IntronA 10 miljonit RÜ/ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

10 miljonit RÜ/ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Väliskarp

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 18 miljonit RÜ/3 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 18 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni 3 ml lahuses.

#### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

18 miljonit RÜ/3 ml süste- või infusioonilahus

1 mitmeannuseline viaal

1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni

1 mitmeannuseline viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja

12 puhastustampooni

2 mitmeannuselist viaali

2 mitmeannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni

2 mitmeannuselist viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja

24 puhastustampooni

12 mitmeannuselist viaali

12 mitmeannuselist viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni

12 mitmeannuselist viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja

144 puhastustampooni

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne või intravenoosne.

Enne intravenoosset kasutamist lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)



**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/127/023 1 mitmeannuseline viaal  
EU/1/99/127/024 1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni  
EU/1/99/127/045 1 mitmeannuseline viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni  
EU/1/99/127/025 2 mitmeannuselist viaali  
EU/1/99/127/041 2 mitmeannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni  
EU/1/99/127/046 2 mitmeannuselist viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni  
EU/1/99/127/026 12 mitmeannuselist viaali  
EU/1/99/127/042 12 mitmeannuselist viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni  
EU/1/99/127/047 12 mitmeannuselist viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

IntronA 18 miljonit RÜ

#### **17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD**

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

#### **18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

IntronA 18 miljonit RÜ/3 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

18 miljonit RÜ/3 ml

**6. MUU**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### Väliskarp

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 25 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni 2,5 ml lahuses.

#### 3. ABIAINED

Abiained: veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdiveisinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahus

1 mitmeannuseline viaal

1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni

1 mitmeannuseline viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni

1 mitmeannuseline viaal, 6 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni

2 mitmeannuselist viaali

2 mitmeannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni

2 mitmeannuselist viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni

2 mitmeannuselist viaali, 12 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni

12 mitmeannuselist viaali

12 mitmeannuselist viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni

12 mitmeannuselist viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni

12 mitmeannuselist viaali, 72 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Subkutaanne või intravenoosne.

Enne intravenoosset kasutamist lahjendada.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)****8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni:

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/99/127/027 1 mitmeannuseline viaal  
EU/1/99/127/028 1 mitmeannuseline viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni  
EU/1/99/127/048 1 mitmeannuseline viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni  
EU/1/99/127/051 1 mitmeannuseline viaal, 6 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni  
EU/1/99/127/029 2 mitmeannuselist viaali  
EU/1/99/127/043 2 mitmeannuselist viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni  
EU/1/99/127/049 2 mitmeannuselist viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni  
EU/1/99/127/052 2 mitmeannuselist viaali, 12 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni  
EU/1/99/127/030 12 mitmeannuselist viaali  
EU/1/99/127/044 12 mitmeannuselist viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni  
EU/1/99/127/050 12 mitmeannuselist viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni  
EU/1/99/127/053 12 mitmeannuselist viaali, 72 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr:

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

|                          |
|--------------------------|
| <b>15. KASUTUSJUHEND</b> |
|--------------------------|

|                                                |
|------------------------------------------------|
| <b>16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)</b> |
|------------------------------------------------|

IntronA 25 miljonit RÜ

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| <b>17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD</b> |
|----------------------------------------------------|

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

|                                                            |
|------------------------------------------------------------|
| <b>18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED</b> |
|------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Ravimil on müügiluba lõppenud

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**Viaali silt**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahus  
alfa-2b-interferoon  
s.c./i.v.

**2. MANUSTAMISVIIS**

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

25 miljonit RÜ/2,5 ml

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

Ravimil on müügiluba lõppenud



**IntronA 3 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus**  
alfa-2b-interferoon

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

1. Mis ravim on IntronA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IntronA kasutamist
3. Kuidas IntronA-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IntronA-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

IntronA-d kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

- kui olete interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske südamehaigus;
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk;
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus;
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (välja arvatud lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega);
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone);
- kui olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest);
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus;
- kui teid ravitakse telbivudiiniga (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“).

Lapsed ja noorukid:

- Kui teil on tõsiseid närvihaireid või psüühilisi probleeme, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne IntronA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt lõik „Rasedus ja imetamine“);
- kui teil ravitakse vaimuhaigust või teil on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh depressiooni (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik „Ärge kasutage IntronA-d“);
- kui teil on tsirroos või teised maksaprobleemid (v.a B- või C-hepatiit);
- kui teil on psoriaas – see võib IntronA mõjul süveneda;
- IntronA kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suurenedada. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma arstiga;
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma arsti;
- kui teil peaks tekkima ebataoline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi;
- kui te saate samaaegselt HIV-i vastast ravi (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“);
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoonravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suud pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid või olete kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid (näiteks alkoholi või ravimeid).

Kindlasti tuleb arsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina taimset ravimit shosaikoto.

### **Muud ravimid ja IntronA**

IntronA kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkoholsete jookide, unerohude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te kasutate astma raviks teofüllini või aminofüllini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal IntronA-ga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV-infektsioon: HIV-i raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. IntronA ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib

suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib lisaks esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Kui te võtate telbivudiini koos pegüleeritud alfa-2a-interferooniga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **IntronA koos toidu, joogi ja alkoholiga**

IntronA ravi ajal võib teie arst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Tiinatel loomadel läbi viidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada.

Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui ka meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:

- kui te olete sünnitamiseas **neiu** või **naine**, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete **mees** ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate teie või teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge IntronA-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui selle ravimi toime peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

**IntronA** sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 0,5 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas IntronA-d kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst on määranud IntronA ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie arst on kindlaks määranud manustamiseks täpse IntronA annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste korral erinev.

Kui te manustate ravimit IntronA iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi korral kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie arst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit – 5...10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit – *Täiskasvanud*: 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*: 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Karvrakuline leukeemia – 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline müeloidleukeemia – 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> iga päev süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Hulgimüeloom – 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Follikulaarne lümfoom – lisaravina keemiaravile 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Kartsinoid-tuumorid – 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Pahaloomuline melanoom, induktsioonravi – 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> veenisiseselt iga päev viiel päeval nädalas 4 nädala vältel. Säilitusravi – 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Teie arst võib määrata raviks IntronA teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (näiteks tsütarabiin, ribaviriin). Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie arst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja -režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et IntronA toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma arsti või apteekriga.

#### Subkutaanne kasutamine

IntronA on tavaliselt mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. See tähendab, et IntronA süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Subkutaanse manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt lõik „KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA“ infolehe lõpus).

#### Veenisisene infusioon

Infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada ükskõik millise suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks IntronA annus. IntronA manustatakse kas iga päev (5 kuni 7 korda nädalas) või kolm korda nädalas igal teisel päeval, näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

IntronA kasutamisel järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage IntronA-d kogu määratud aja vältel.

### **Kui te kasutate IntronA-d rohkem, kui ette nähtud**

Võtke ühendust oma arsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

### **Kui te unustate IntronA-d kasutada**

Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub, ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette selle ravimi igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutada vajalikuks arstiabi.

### **Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem**

Mõnel inimesel tekib IntronA monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud teiste elu ohustamise mõtteid, enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad IntronA ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

### **Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)**

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapikkust 10...12 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage IntronA kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon IntronA-le. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske kõha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krampid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; nahavärvi kahvatus, veresuhkru

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis. Teatatud on kõigi kolme vere vormelemendi – valgete vereliblede, punaste vereliblede ja vereliistakute – arvu langusest.

Ravi algul võib IntronA põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihaskvalu, liigesevalu ja külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on gruppidesse jagatud esinemissageduse järgi:

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Väga sage</b> | (esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st)                          |
| <b>Sage</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 100-st)                            |
| <b>Aeg-ajalt</b> | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 1000-st)                           |
| <b>Harv</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 10 000-st)                         |
| <b>Väga harv</b> | (esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st)                       |
| <b>Teadmata</b>  | (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

*Väga sageli esinenud kõrvaltoimed:*

valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, köhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalu langus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihaskvalu, liigesevalu, skeletilihaste valu, muutused laboratoorses vereanalüüsis, sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

*Sageli esinenud kõrvaltoimed:*

janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, lihtohatis (külmavillid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), ärritus, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

*Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed:*

bakteriaalne infektsioon, torkimistunne ja perikardiit (südamepauna põletik).

*Harva esinenud kõrvaltoimed:*

kopsupõletik.

*Väga harva esinenud kõrvaltoimed:*

madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga, kui märkate mõnda nendest sümptomitest.

*Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:*

On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi), bronhokonstriksioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on IntronA kasutamise korral esinenud Vogti-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane), teiste elu ohustamise mõtteid, maaniat (liigne või põhjendamatu entusiasm), bipolaarseid häireid (meeleoluhäired, millele on iseloomulikud vahelduvad kurbuse ja erutuse episoodid), südame paispuudulikkust, perikardi efusiooni (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepaun) ja südame enda vahele), kopsufibroosi (kopsude armistumine), ja B-hepatiidi reaktivatsiooni HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast IntronA-ga ravi alustamist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IntronA-d säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate muutusi IntronA välimuses.

Pärast annuse manustamist tuleb järele jäänud ravim hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida IntronA sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne alfa-2b-interferoon. Iga viaal sisaldab 3 miljonit RÜ 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### Kuidas IntronA välja näeb ja pakendi sisu

IntronA on süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus paikneb klaasviaalis.

IntronA-d on saadaval neljas erinevas pakendi suurus:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 1 süstal (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon;
- pakendis 6 viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### 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

**Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

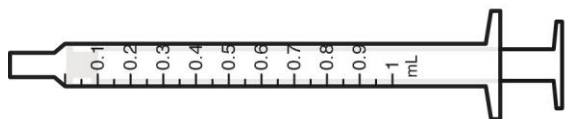
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

### *Kinnitamata nõelaga süstal*



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- süstal (nt 1 ml);
- nõel subkutaanseks süstimiseks (nt 0,4 × 13 mm (27 G 0,5 tolli));
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.

Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa.

Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korgi IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad.

Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoo – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht, reie, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peate süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.

**IntronA 5 miljonit RÜ/0,5 ml süste- või infusioonilahus**  
**alfa-2b-interferoon**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

1. Mis ravim on IntronA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IntronA kasutamist
3. Kuidas IntronA-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IntronA-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

IntronA (alfa-2b-interferoon) muudab organismi immuunvastust ja sellel on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime.

IntronA-d kasutatakse täiskasvanute raviks teatud häirete korral, mis mõjustavad verd, luuüdi, lümfinäärmeid või nahka ja mis levivad üle organismi. Loetellu kuuluvad ka karvrakuline leukeemia, krooniline müeloidleukeemia, hulgimüeloom, follikulaarne lümfoom, kartsinoid-tuumor ja pahaloomuline melanoom.

IntronA-d kasutatakse ka kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

IntronA-d kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

## IntronA-d ei tohi kasutada

- kui olete interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske südamehaigus;
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk;
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompenseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus;
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (välja arvatud lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega);
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone);
- kui olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest);
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus;
- kui teid ravitakse telbivudiiniga (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“).

Lapsed ja noorukid:

- Kui teil on tõsiseid närvihaireid või psüühilisi probleeme, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne IntronA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt lõik „Rasedus ja imetamine“);
- kui teil ravitakse vaimuhaigust või teil on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh depressiooni (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik „Ärge kasutage IntronA-d“);
- kui teil on tsirroos või teised maksaprobleemid (v.a B- või C-hepatiit);
- kui teil on psoriaas – see võib IntronA mõjul süveneda;
- IntronA kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suurenedada. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma arstiga;
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma arsti;
- kui teil peaks tekkima ebataoline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi;
- kui te saate samaaegselt HIV-i vastast ravi (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“);
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoonravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suud pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid või olete kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid (näiteks alkoholi või ravimeid).

Kindlasti tuleb arsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina taimset ravimit shosaikoto.

### **Muud ravimid ja IntronA**

IntronA kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkoholsete jookide, unerohude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te kasutate astma raviks teofüllini või aminofüllini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal IntronA-ga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV-infektsioon: HIV-i raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. IntronA ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib

suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib lisaks esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Kui te võtate telbivudiini koos pegüleeritud alfa-2a-interferooniga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **IntronA koos toidu, joogi ja alkoholiga**

IntronA ravi ajal võib teie arst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Tiinatel loomadel läbi viidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada.

Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui ka meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:

- kui te olete sünnitamiseas **neiu** või **naine**, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete **mees** ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate teie või teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge IntronA-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui selle ravimi toime peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

**IntronA** sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 0,5 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas IntronA-d kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst on määranud IntronA ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie arst on kindlaks määranud manustamiseks täpse IntronA annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste korral erinev.

Kui te manustate ravimit IntronA iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi korral kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie arst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit – 5...10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit – *Täiskasvanud*: 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*: 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Karvrakuline leukeemia – 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline müeloidleukeemia – 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> iga päev süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Hulgimüeloom – 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Follikulaarne lümfoom – lisaravina keemiaravile 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Kartsinoid-tuumorid – 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Pahaloomuline melanoom, induktsioonravi – 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> veenisiseselt iga päev viiel päeval nädalas 4 nädala vältel. Säilitusravi – 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Teie arst võib määrata raviks IntronA teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (näiteks tsütarabiin, ribaviriin). Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie arst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja -režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et IntronA toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma arsti või apteekriga.

#### Subkutaanne kasutamine

IntronA on tavaliselt mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. See tähendab, et IntronA süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Subkutaanse manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt lõik „KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA“ infolehe lõpus).

#### Veenisisene infusioon

Infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada ükskõik millise suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks IntronA annus. IntronA manustatakse kas iga päev (5 kuni 7 korda nädalas) või kolm korda nädalas igal teisel päeval, näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

IntronA kasutamisel järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage IntronA-d kogu määratud aja vältel.

### **Kui te kasutate IntronA-d rohkem, kui ette nähtud**

Võtke ühendust oma arsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

### **Kui te unustate IntronA-d kasutada**

Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub, ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette selle ravimi igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

### **Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem**

Mõnel inimesel tekib IntronA monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud teiste elu ohustamise mõtteid, enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad IntronA ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

### **Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)**

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapikkust 10...12 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage IntronA kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon IntronA-le. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske kõha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; nahavärvi kahvatus, veresuhkru



taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis. Teatatud on kõigi kolme vere vormelemendi – valgete vereliblede, punaste vereliblede ja vereliistakute – arvu langusest.

Ravi algul võib IntronA põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on gruppidesse jagatud esinemissageduse järgi:

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Väga sage</b> | (esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st)                          |
| <b>Sage</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 100-st)                            |
| <b>Aeg-ajalt</b> | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 1000-st)                           |
| <b>Harv</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 10 000-st)                         |
| <b>Väga harv</b> | (esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st)                       |
| <b>Teadmata</b>  | (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

*Väga sageli esinenud kõrvaltoimed:*

valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalu langus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, skeletilihaste valu, muutused laboratoorses vereanalüüsis, sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

*Sageli esinenud kõrvaltoimed:*

janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, lihtohatis (külmavillid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), ärritus, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

*Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed:*

bakteriaalne infektsioon, torkimistunne ja perikardiit (südamepauna põletik).

*Harva esinenud kõrvaltoimed:*

kopsupõletik.

*Väga harva esinenud kõrvaltoimed:*

madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga, kui märkate mõnda nendest sümptomitest.

*Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:*

On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi), bronhokonstriksioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on IntronA kasutamise korral esinenud Vogti-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane), teiste elu ohustamise mõtteid, maaniat (liigne või põhjendamatu entusiasm), bipolaarseid häireid (meeleoluhäired, millele on iseloomulikud vahelduvad kurbuse ja erutuse episoodid), südame paispuudulikkust, perikardi efusiooni (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepaun) ja südame enda vahele), kopsufibroosi (kopsude armistumine), ja B-hepatiidi reaktivatsiooni HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast IntronA-ga ravi alustamist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisat](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IntronA-d säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate muutusi IntronA välimuses.

Pärast annuse manustamist tuleb järele jäänud ravim hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsi oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida IntronA sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne alfa-2b-interferoon. Iga viaal sisaldab 5 miljonit RÜ 0,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### Kuidas IntronA välja näeb ja pakendi sisu

IntronA on süste- või infusioonilahus.

Selge ja värvitu lahus paikneb klaasviaalis.

IntronA on saadaval neljas erinevas pakendi suurus:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 1 süstal (1 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon;
- pakendis 6 viaali, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloa hoidja

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

#### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### 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

**Infoleht on viimati uuendatud**

### **Muud teabeallikad**

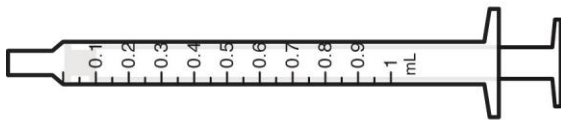
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

### *Kinnitamata nõelaga süstal*



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- süstal (nt 1 ml);
- nõel subkutaanseks süstimiseks (nt 0,4 × 13 mm (27 G 0,5 tolli));
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.

Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa.

Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korgi IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad.

Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht, reie, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peate süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.



Lapsed ja noorukid:

- Kui teil on tõsiseid närvihaireid või psüühilisi probleeme, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne IntronA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt lõik „Rasedus ja imetamine“);
- kui teil ravitakse vaimuhaigust või teil on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh depressiooni (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik „Ärge kasutage IntronA-d“);
- kui teil on tsirroos või teised maksaprobleemid (v.a B- või C-hepatiit);
- kui teil on psoriaas – see võib IntronA mõjul süveneda;
- IntronA kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suurenedada. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma arstiga;
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma arsti;
- kui teil peaks tekkima ebataoline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi;
- kui te saate samaaegselt HIV-i vastast ravi (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“);
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoonravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suud pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid või olete kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid (näiteks alkoholi või ravimeid).

Kindlasti tuleb arsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina taimset ravimit shosaikoto.

### **Muud ravimid ja IntronA**

IntronA kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkoholsete jookide, unerohude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te kasutate astma raviks teofüllini või aminofüllini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal IntronA-ga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV-infektsioon: HIV-i raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. IntronA ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib



suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib lisaks esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Kui te võtate telbivudiini koos pegüleeritud alfa-2a-interferooniga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **IntronA koos toidu, joogi ja alkoholiga**

IntronA ravi ajal võib teie arst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Tiinatel loomadel läbi viidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada.

Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui ka meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:

- kui te olete sünnitamiseas **neiu** või **naine**, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.
- kui te olete **mees** ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate teie või teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge IntronA-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui selle ravimi toime peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

**IntronA** sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 1 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas IntronA-d kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst on määranud IntronA ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie arst on kindlaks määranud manustamiseks täpse IntronA annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste korral erinev.

Kui te manustate ravimit IntronA iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi korral kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie arst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit – 5...10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit – *Täiskasvanud*: 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*: 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Karvrakuline leukeemia – 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline müeloidleukeemia – 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> iga päev süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Hulgimüeloom – 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Follikulaarne lümfoom – lisaravina keemiaravile 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Kartsinoid-tuumorid – 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Pahaloomuline melanoom, induktsioonravi – 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> veenisiseselt iga päev viiel päeval nädalas 4 nädala vältel. Säilitusravi – 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Teie arst võib määrata raviks IntronA teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (näiteks tsütarabiin, ribaviriin). Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie arst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja -režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et IntronA toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma arsti või apteekriga.

#### Subkutaanne kasutamine

IntronA on tavaliselt mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. See tähendab, et IntronA süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Subkutaanse manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt lõik „KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA“ infolehe lõpus).

#### Veenisisene infusioon

Infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada ükskõik millise suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks IntronA annus. IntronA manustatakse kas iga päev (5 kuni 7 korda nädalas) või kolm korda nädalas igal teisel päeval, näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

IntronA kasutamisel järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage IntronA-d kogu määratud aja vältel.

### **Kui te kasutate IntronA-d rohkem, kui ette nähtud**

Võtke ühendust oma arsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

### **Kui te unustate IntronA-d kasutada**

Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub, ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette selle ravimi igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutada vajalikuks arstiabi.

### **Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem**

Mõnel inimesel tekib IntronA monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud teiste elu ohustamise mõtteid, enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad IntronA ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

### **Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)**

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapiikkust 10...12 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage IntronA kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon IntronA-le. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske kõha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krampid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; nahavärvi kahvatus, veresuhkru

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis. Teatatud on kõigi kolme vere vormelemendi – valgete vereliblede, punaste vereliblede ja vereliistakute – arvu langusest.

Ravi algul võib IntronA põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihasvalu, liigesevalu ja külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on gruppidesse jagatud esinemissageduse järgi:

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Väga sage</b> | (esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st)                          |
| <b>Sage</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 100-st)                            |
| <b>Aeg-ajalt</b> | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 1000-st)                           |
| <b>Harv</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 10 000-st)                         |
| <b>Väga harv</b> | (esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st)                       |
| <b>Teadmata</b>  | (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

*Väga sageli esinenud kõrvaltoimed:*

valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalu langus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, skeletilihaste valu, muutused laboratoorsetes vereanalüüsides, sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

*Sageli esinenud kõrvaltoimed:*

janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, lihtohatis (külmavillid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), ärritus, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

*Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed:*

bakteriaalne infektsioon, torkimistunne ja perikardiit (südamepauna põletik).

*Harva esinenud kõrvaltoimed:*

kopsupõletik.

*Väga harva esinenud kõrvaltoimed:*

madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga, kui märkate mõnda nendest sümptomitest.

*Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:*

On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi), bronhokonstriksioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on IntronA kasutamise korral esinenud Vogti-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane), teiste elu ohustamise mõtteid, maaniat (liigne või põhjendamatu entusiasm), bipolaarseid häireid (meeleoluhäired, millele on iseloomulikud vahelduvad kurbuse ja erutuse episoodid), südame paispuudulikkust, perikardi efusiooni (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepaun) ja südame enda vahele), kopsufibroosi (kopsude armistumine), ja B-hepatiidi reaktivatsiooni HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast IntronA-ga ravi alustamist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisat](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IntronA-d säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate muutusi IntronA välimuses.

Pärast annuse manustamist tuleb järele jäänud ravim hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida IntronA sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne alfa-2b-interferoon. Iga viaal sisaldab 10 miljonit RÜ 1 ml lahuses.
- Teised koostisosad on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.

### Kuidas IntronA välja näeb ja pakendi sisu

IntronA on süste- või infusioonilahus.  
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasviaalis.

IntronA on saadaval neljas erinevas pakendi suuruses:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 1 süstal (2 ml), 1 süstenõel ja 1 puhastustampoon;
- pakendis 6 viaali, 6 süstalt (2 ml), 6 süstenõela ja 6 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 12 süstalt (2 ml), 12 süstenõela ja 12 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloa hoidja

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

#### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### 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

**Infoleht on viimati uuendatud**

**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

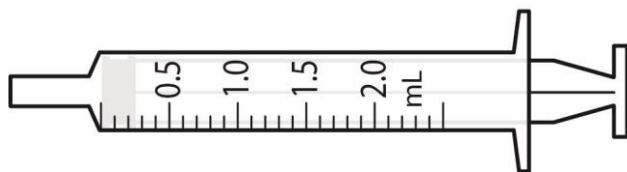
See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud



## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

### *Kinnitamata nõelaga süstal*



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- süstal (nt 2 ml);
- nõel subkutaanseks süstimiseks (nt 0,4 × 13 mm (27 G 0,5 tolli));
- puhastustampoon.

Peske hoollega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga.

Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korgi IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi. Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasyakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peate süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse.



Lapsed ja noorukid:

- Kui teil on tõsiseid närvihaireid või psüühilisi probleeme, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne IntronA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt lõik „Rasedus ja imetamine“);
- kui teil ravitakse vaimuhaigust või teil on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh depressiooni (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik „Ärge kasutage IntronA-d“);
- kui teil on tsirroos või teised maksaprobleemid (v.a B- või C-hepatiit);
- kui teil on psoriaas – see võib IntronA mõjul süveneda;
- IntronA kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suurenedada. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma arstiga;
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma arsti;
- kui teil peaks tekkima ebataoline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi;
- kui te saate samaaegselt HIV-i vastast ravi (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“);
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoonravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suud pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid või olete kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid (näiteks alkoholi või ravimeid).

Kindlasti tuleb arsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina taimset ravimit shosaikoto.

### **Muud ravimid ja IntronA**

IntronA kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkoholsete jookide, unerohutude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te kasutate astma raviks teofüllini või aminofüllini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal IntronA-ga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV-infektsioon: HIV-i raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. IntronA ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib

suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib lisaks esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Kui te võtate telbivudiini koos pegüleeritud alfa-2a-interferooniga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **IntronA koos toidu, joogi ja alkoholiga**

IntronA ravi ajal võib teie arst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Tiinatel loomadel läbi viidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada.

Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui ka meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:

- kui te olete sünnitamiseas **neiu** või **naine**, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete **mees** ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate teie või teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge IntronA-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui selle ravimi toime peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

**IntronA** sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 3 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas IntronA-d kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst on määranud IntronA ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie arst on kindlaks määranud manustamiseks täpse IntronA annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste korral erinev.

Kui te manustate ravimit IntronA iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi korral kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie arst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit – 5...10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit – *Täiskasvanud*: 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*: 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Karvrakuline leukeemia – 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline müeloidleukeemia – 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> iga päev süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Hulgimüeloom – 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Follikulaarne lümfoom – lisaravina keemiaravile 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Kartsinoid-tuumorid – 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Pahaloomuline melanoom, induktsioonravi – 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> veenisiseselt iga päev viiel päeval nädalas 4 nädala vältel. Säilitusravi – 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Teie arst võib määrata raviks IntronA teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (näiteks tsütarabiin, ribaviriin). Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie arst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja -režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et IntronA toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma arsti või apteekriga.

#### Subkutaanne kasutamine

IntronA on tavaliselt mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. See tähendab, et IntronA süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Subkutaanse manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt lõik „KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA“ infolehe lõpus).

#### Veenisisene infusioon

Infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada ükskõik millise suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks IntronA annus. IntronA manustatakse kas iga päev (5 kuni 7 korda nädalas) või kolm korda nädalas igal teisel päeval, näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

IntronA kasutamisel järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage IntronA-d kogu määratud aja vältel.

### **Kui te kasutate IntronA-d rohkem, kui ette nähtud**

Võtke ühendust oma arsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

### **Kui te unustate IntronA-d kasutada**

Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub, ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette selle ravimi igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutada vajalikuks arstiabi.

### **Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem**

Mõnel inimesel tekib IntronA monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud teiste elu ohustamise mõtteid, enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad IntronA ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

### **Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)**

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapikkust 10...12 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage IntronA kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon IntronA-le. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske kõha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krambid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; nahavärvi kahvatus, veresuhkru

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis. Teatatud on kõigi kolme vere vormelemendi – valgete vereliblede, punaste vereliblede ja vereliistakute – arvu langusest.

Ravi algul võib IntronA põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihaskuul, liigesevalu ja külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on gruppidesse jagatud esinemissageduse järgi:

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Väga sage</b> | (esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st)                          |
| <b>Sage</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 100-st)                            |
| <b>Aeg-ajalt</b> | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 1000-st)                           |
| <b>Harv</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 10 000-st)                         |
| <b>Väga harv</b> | (esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st)                       |
| <b>Teadmata</b>  | (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

*Väga sageli esinenud kõrvaltoimed:*

valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, kõhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalu langus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, kõha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihaskuul, liigesevalu, skeletilihaste valu, muutused laboratoorses vereanalüüsis, sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

*Sageli esinenud kõrvaltoimed:*

janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, lihtohatis (külmavillid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), ärritus, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

*Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed:*

bakteriaalne infektsioon, torkimistunne ja perikardiit (südamepauna põletik).

*Harva esinenud kõrvaltoimed:*

kopsupõletik.

*Väga harva esinenud kõrvaltoimed:*

madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga, kui märkate mõnda nendest sümptomitest.

*Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:*

On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi), bronhokonstriksioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on IntronA kasutamise korral esinenud Vogti-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane), teiste elu ohustamise mõtteid, maaniat (liigne või põhjendamatu entusiasm), bipolaarseid häireid (meeleoluhäired, millele on iseloomulikud vahelduvad kurbuse ja erutuse episoodid), südame paispuudulikkust, perikardi efusiooni (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepaun) ja südame enda vahele), kopsufibroosi (kopsude armistumine), ja B-hepatiidi reaktivatsiooni HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast IntronA-ga ravi alustamist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisat](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IntronA-d säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Pärast avamist võib ravimit säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate muutusi IntronA välimuses.



## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida IntronA sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne alfa-2b-interferoon. Iga viaal sisaldab 18 miljonit RÜ 3 ml lahuses.
- Teised koostisosad on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.
- Üks ml lahust sisaldab 6 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni.

### Kuidas IntronA välja näeb ja pakendi sisu

IntronA on süste- või infusioonilahus.  
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasviaalis.

IntronA on saadaval üheksas erinevas pakendi suuruses:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 1 viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali;
- pakendis 2 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali;
- pakendis 12 viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### 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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

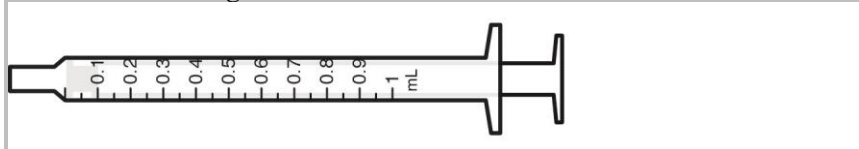
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

### Kinnitamata nõelaga süstal



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- süstal (nt 1 ml);
- nõel subkutaanseks süstimiseks (nt 0,4 × 13 mm (27 G 0,5 tolli));
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga. Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korgi IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

| Maht (ml) | Vastav annus (miljonit/RÜ) IntronA 18 miljonit RÜ/3 ml süste- või infusioonilahust |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25      | 1,5                                                                                |
| 0,5       | 3                                                                                  |
| 1         | 6                                                                                  |
| 1,5       | 9                                                                                  |
| 2         | 12                                                                                 |
| 2,5       | 15                                                                                 |
| 3         | 18                                                                                 |

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku

abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peate süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

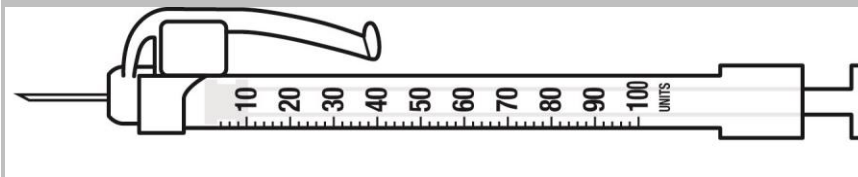
Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

*Kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstal*



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- kinnitatud nõelaga 1 ml süstal ja nõela kaitsev seade (süstal BD SafetyGlide);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

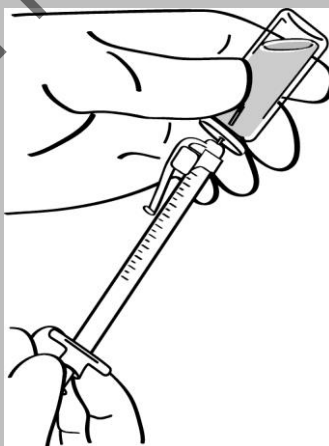
Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga. Võtke süstal pakendist välja. Hoidke nõela kaitsvat seadet kaldu ja/või keerake seda skaala paremaks lugemiseks.

Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korgi IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas (joonis A).



Joonis A

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

| Maht (ml) | Vastav annus (miljonit/RÜ) IntronA 18 miljonit RÜ/3 ml süste- või infusioonilahust |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25      | 1,5                                                                                |
| 0,5       | 3                                                                                  |
| 1         | 6                                                                                  |
| 1,5       | 9                                                                                  |
| 2         | 12                                                                                 |
| 2,5       | 15                                                                                 |
| 3         | 18                                                                                 |

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

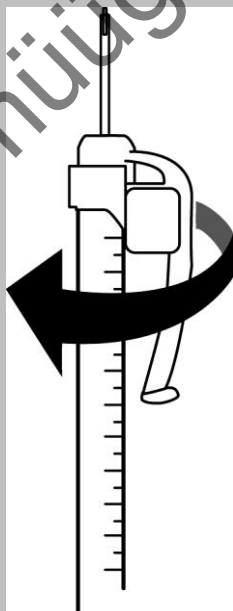
Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

#### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peate süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

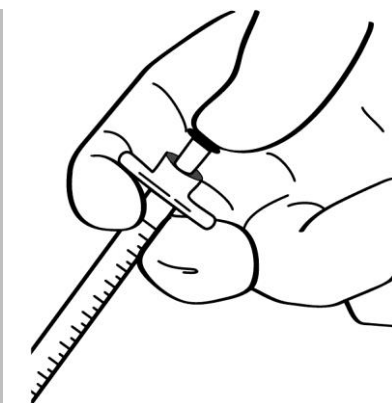
Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Nõela kaitsvat seadet saab süstimise hõlbustamiseks kasutajasõbralikult keerata (joonis B).



Joonis B

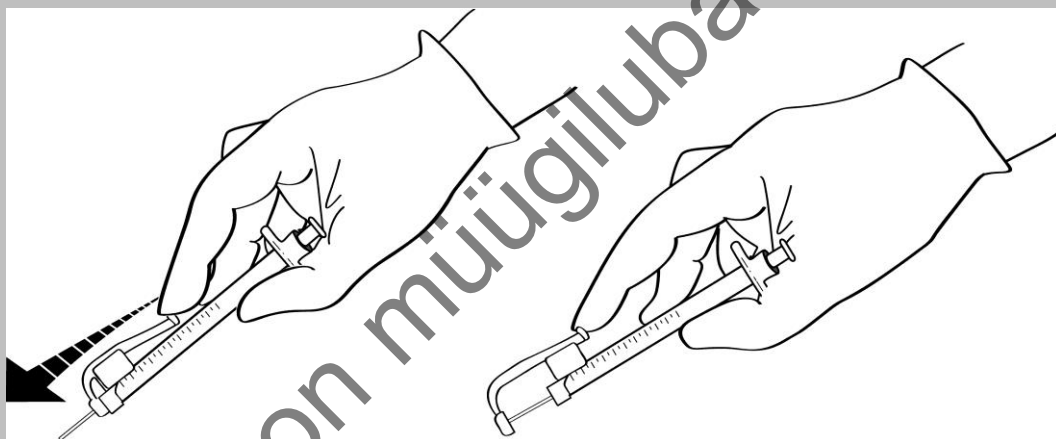
Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes (joonis C).



Joonis C

Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.

Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Aktiveerige süstla kaitsemehhanism pärast eemaldamist süstekohtalt lükates varda lõpuni ette kuni varras on täies ulatuses ette sirutatud ja nõela ots kaetud (joonis D). Vaadake üle ja veenduge, et varras on täies ulatuses ette sirutatud ja nõela ots on kaetud. Kui aktiveerimine ebaõnnestub, siis visake kohe asjakohasesse teravate esemete kogujasse. Visake kinnitatud nõelaga süstal ohutult suletud konteinerisse.



Joonis D

Kinnitatud esindaja:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgia



**IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahus**  
**alfa-2b-interferoon**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

1. Mis ravim on IntronA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne IntronA kasutamist
3. Kuidas IntronA-d kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas IntronA-d säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

IntronA (alfa-2b-interferoon) muudab organismi immuunvastust ja sellel on infektsioonide ja raskekujuliste haiguste vastane toime.

IntronA-d kasutatakse täiskasvanute raviks teatud häirete korral, mis mõjustavad verd, luuüdi, lümfinäärmeid või nahka ja mis levivad üle organismi. Loetellu kuuluvad ka karvrakuline leukeemia, krooniline müeloidleukeemia, hulgimüeloom, follikulaarne lümfoom, kartsinoid-tuumor ja pahaloomuline melanoom.

IntronA-d kasutatakse ka kroonilise B- või C-hepatiidi (maksa viiruslikud infektsioonid) raviks täiskasvanutel.

IntronA-d kasutatakse kombinatsioonis ribaviriiniga 3-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel eelnevalt ravimata kroonilise C-hepatiidi raviks.

## IntronA-d ei tohi kasutada

- kui olete interferooni või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on raske südamehaigus;
- kui teie neeru- või maksatalitlus on nõrk;
- kui teil esineb kaugelearenenud dekompanseeritud (mittekontrollitud) maksahaigus;
- kui teil on hepatiit või kui te olete hiljuti manustanud immuunsüsteemi pärssivaid ravimeid (välja arvatud lühiajaline ravi kortisoonitüüpi ravimitega);
- kui teil on eelnevalt esinenud krampe (konvulsioone);
- kui olete eelnevalt põdenud autoimmuunset haigust või teile on tehtud organsiirdamine ja te võtate immuunsüsteemi pärssivat ravimit (teie immuunsüsteem kaitseb teid infektsioonide eest);
- kui teil esineb mittekontrollitav kilpnäärmehaigus;
- kui teid ravitakse telbivudiiniga (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“).

Lapsed ja noorukid:

- Kui teil on tõsiseid närvihaireid või psüühilisi probleeme, näiteks raske depressioon või enesetapumõtted.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Enne IntronA kasutamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui te olete rase või kavatsete rasestuda (vt lõik „Rasedus ja imetamine“);
- kui teil ravitakse vaimuhaigust või teil on varem ravitud mõnda muud närvi- või psüühikahäiret, sh depressiooni (nagu näiteks kurvameelsus, rusutud meeleolu) või suitsidaalsusele või tapmisele kalduvat käitumist (vt lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“). Alfa-2b-interferooni kasutamine on vastunäidustatud lastel ja noorukitel, kellel esineb või on varasemalt esinenud raskekujulisi psühhiaatrilisi seisundeid (vt lõik „Ärge kasutage IntronA-d“);
- kui teil on tsirroos või teised maksaprobleemid (v.a B- või C-hepatiit);
- kui teil on psoriaas – see võib IntronA mõjul süveneda;
- IntronA kasutamise ajal võib teie vastuvõtlikkus infektsioonidele ajutiselt suureneda. Infektsiooni kahtlusel konsulteerige oma arstiga;
- kui teil tekivad külmetuse või teiste hingamisteede infektsioonidega seotud sümptomid nagu palavik, köha, hingamisraskused, siis teavitage sellest oma arsti;
- kui teil peaks tekkima ebataoline veritsemine või verevalumid, konsulteerige viivitamatult oma arstiga;
- kui teil tekivad selle ravimi kasutamise ajal raske allergilise reaktsiooni sümptomid (näiteks hingamisraskused, vilistav hingamine või nõgestõbi), otsige otsekohe arstiabi;
- kui te saate samaaegselt HIV-i vastast ravi (vt lõik „Muud ravimid ja IntronA“);
- kui teil on käesolev või varasem B-viirushepatiidi infektsioon, sest arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida.
- kui teile on siirdatud organi, kas neeru või maksa, transplantaat, võib interferoonravi suurendada äratõukereaktsiooni ohtu. Konsulteerige kindlasti oma arstiga.

Patsientidel, kes on saanud IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, on esinenud hamba ja hambajuureümbrise kahjustusi, mis võivad viia hammaste väljalangemiseni. Lisaks võib IntronA ja ribaviriini pikaajalise kombinatsioonravi ajal esinev suukuivus kahjustavalt mõjuda hammastele ja suu limaskestale. Te peate oma hambaid hoolikalt harjama kaks korda päevas ning külastama regulaarselt hambaarsti. Lisaks võib mõningatel patsientidel esineda oksendamist. Juhul, kui teil selline reaktsioon tekib, peate oma suud pärast oksendamist hoolikalt loputama.

Teavitage oma arsti, kui teil on olnud südamerabandus või probleeme südamega; kui teil on esinenud hingamishäireid või kopsupõletikku, probleeme vere hüübimisega, maksahaigusi, kilpnäärmehaigusi, diabeeti, kõrget või madalat vererõhku.

Teavitage oma arsti, kui teil on kunagi ravitud depressiooni või muud psühhiaatrilist seisundit või on esinenud segasust, teadvuseta olekut, enesetapumõtteid või -katseid või olete kunagi kuritarvitanud uimastavaid aineid (näiteks alkoholi või ravimeid).

Kindlasti tuleb arsti informeerida juhul, kui tarvitate hiina taimset ravimit shosaikoto.

### **Muud ravimid ja IntronA**

IntronA kasutamisel koos närvisüsteemi pärssivate ainetega võib tekkida unisus. Seetõttu peaksite konsulteerima arsti või apteekriga alkoholsete jookide, unerohutude, rahustite või tugevatoimeliste valuvaigistite kasutamise kohta.

Teatage oma arstile, kui te kasutate astma raviks teofüllini või aminofüllini, samuti kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid, sest ravi ajal IntronA-ga võib tekkida vajadus mõne ravimi annust korrigeerida.

Patsiendid, kellel on samaaegne HIV-infektsioon: HIV-i raviks kasutatava kõrgaktiivse retroviiruste vastase raviga (*Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) võivad kõrvaltoimetena kaasuda laktatsidoos ja maksafunktsiooni halvenemine. IntronA ja ribaviriini lisamine HAART-ravile võib

suurendada laktatsidoosi tekke ja maksafunktsiooni halvenemise ohtu. Teie arst jälgib teid nende seisundite sümptomite suhtes (palun lugege kindlasti ka ribaviriini pakendi infolehte). Patsientidel, kes saavad IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi ning zidovudiini, võib lisaks esineda suurenenud oht aneemia tekkeks (punaste vereliblede vähesus).

Kui te võtate telbivudiini koos pegüleeritud alfa-2a-interferooniga või ükskõik millise süstitava interferooniga, siis on teie risk perifeerse neuropaatia (tuimus, surisemine ja/või põletuse aistingud kätes ja/või jalgades) tekkeks kõrgem. Need juhud võivad olla ka raskemad. Seetõttu on IntronA kombinatsioon telbivudiiniga vastunäidustatud.

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

### **IntronA koos toidu, joogi ja alkoholiga**

IntronA ravi ajal võib teie arst teile soovitada täiendavat vedelikutarbimist, et vältida madala vererõhu teket.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga. Tiinatel loomadel läbi viidud uuringutes on interferoon mõnikord põhjustanud tiinuse katkemist. Toime inimese rasedusele ei ole teada.

Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis ribaviriiniga, võib ribaviriin loodet väga raskelt kahjustada, mistõttu peavad nii naissoost kui ka meessoost patsiendid vähimagi rasestumisvõimaluse korral kasutama seksuaalvahekorras olles spetsiaalseid ettevaatusabinõusid:

- kui te olete sünnitamiseas **neiu** või **naine**, peab enne ravi alustamist olema rasedus välistatud. Lisaks tuleb teil teha rasedustest igakuiselt kogu ravi aja jooksul ja kuni 4 kuud pärast ravi lõppu ning see peab olema negatiivne. Te peate kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 4 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

- kui te olete **mees** ja kasutate ribaviriini, ei tohi te olla kondoomi kasutamata seksuaalvahekorras raseda naisega. See vähendab riski ribaviriini sattumiseks naise organismi. Kui teie naissoost partner ei ole rase, aga on sünnitamisealine, peab ta tegema rasedustesti igal kuul kogu teie ravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt. Kui te olete meessoost patsient, peate teie või teie partner kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit kogu teie ribaviriinravi vältel ning kuni 7 kuud pärast ravi lõppu. Lisainformatsiooni saate oma arstilt.

Andmed ravimi eritumise kohta rinnapiima puuduvad. Seetõttu hoiduge IntronA-ga ravimise ajal imetamisest. Kombinatsioonravis ribaviriiniga on eriti oluline, et te tutvuksite ribaviriini pakendi infolehe imetamist käsitleva osaga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui selle ravimi toime peaks tekkima unisus, väsimus või segasusseisund, siis tuleb autojuhtimisest ja masinatega töötamisest hoiduda.

**IntronA** sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg) 2,5 ml kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas IntronA-d kasutada**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst on määranud IntronA ravi teile ainuisikuliselt ja konkreetse seisundi raviks; ärge andke seda ravimit kellelegi teisele.

Teie arst on kindlaks määranud manustamiseks täpse IntronA annuse, mis lähtub teie individuaalsetest vajadustest. Annuse suurus on erinevate haiguste korral erinev.

Kui te manustate ravimit IntronA iseseisvalt, veenduge, et teile määratud annus on selgelt märgitud teie ravimi pakendile. Kolm korda nädalas manustatavaid annuseid on kõige mõistlikum süstida üle ühe päeva.

Järgnevalt on toodud iga seisundi korral kasutatavad algannused; sellele vaatamata võivad individuaalsed annused erineda ja teie arst võib annust muuta teie individuaalsusest lähtuvalt:

Krooniline B-hepatiit – 5...10 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline C-hepatiit – *Täiskasvanud*: 3 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga või üksi. *3-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid*: 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi) kombinatsioonis ribaviriiniga (palun lugege ka ribaviriini pakendi infolehte).

Karvrakuline leukeemia – 2 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Krooniline müeloidleukeemia – 4...5 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> iga päev süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Hulgimüeloom – 3 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Follikulaarne lümfoom – lisaravina keemiaravile 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Kartsinoid-tuumorid – 5 miljonit RÜ 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Pahaloomuline melanoom, induktsioonravi – 20 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> veenisiseselt iga päev viiel päeval nädalas 4 nädala vältel. Säilitusravi – 10 miljonit RÜ/m<sup>2</sup> 3 korda nädalas (igal teisel päeval) süstituna subkutaanselt (nahaalusi).

Teie arst võib määrata raviks IntronA teistsuguse annuse üksikravina või kombinatsioonis teiste ravimitega (näiteks tsütarabiin, ribaviriin). Kui teile määratakse raviks IntronA kombinatsioonis mõne teise ravimiga, tutvuge palun ka kombineeritava ravimi infolehega. Teie arst määrab kindlaks täpse annustamisskeemi ja -režiimi vastavalt teie vajadustele. Kui teile jääb mulje, et IntronA toime on liiga tugev või liiga nõrk, konsulteerige oma arsti või apteekriga.

#### Subkutaanne kasutamine

IntronA on tavaliselt mõeldud subkutaanseks kasutamiseks. See tähendab, et IntronA süstitakse lühikese nõela abil otse naha all paiknevasse rasvkoesse. Kui te süstite ravimit iseseisvalt, antakse teile süsti ettevalmistamise ja tegemise kohta vastavad juhised. Subkutaanse manustamise detailne juhend on toodud ka käesolevas infolehes (vt lõik „KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA“ infolehe lõpus).

#### Veenisisene infusioon:

Infusioonilahus tuleb ette valmistada vahetult enne kasutamist. Vajaliku annuse mõõtmiseks võib kasutada ükskõik millise suurusega viaali, ainult et interferooni lõplik kontsentratsioon naatriumkloriidi lahuses ei tohi olla väiksem kui 0,3 miljonit RÜ/ml. Viaali(de)st tuleb võtta vajaminev annus IntronA lahust, lisada see 50 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud PVC-kotis või klaaspudelisse olevasse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi süstelahusesse ning manustada 20 min jooksul.

**Samaaegselt IntronA-ga ei tohi infundeerida ühtegi teist ravimit.**

Igal raviskeemis märgitud päeval manustatakse üks IntronA annus. IntronA manustatakse kas iga päev (5 kuni 7 korda nädalas) või kolm korda nädalas igal teisel päeval, näiteks esmaspäeval, kolmapäeval ja reedel. Interferoonid võivad põhjustada ebaharilikku väsimust; iseseisva süstimise korral või kui annate ravimit lapsele, tehke seda enne magamaminekut.

IntronA kasutamisel järgige täpselt arsti ettekirjutusi. Hoiduge ületamast soovitatavat annust ning kasutage IntronA-d kogu määratud aja vältel.

### **Kui te kasutate IntronA-d rohkem, kui ette nähtud**

Võtke ühendust oma arsti või tervishoiuspetsialistiga niipea kui võimalik.

### **Kui te unustate IntronA-d kasutada**

Kui te manustate ravimit iseseisvalt või hooldate last, kes saab IntronA ja ribaviriini kombinatsioonravi, süstige soovitatav annus niipea, kui see teile meenub, ning jätkake manustamist raviskeemi kohaselt. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Kui raviskeem näeb ette selle ravimi igapäevast süstimist ja teil jääb juhuslikult ühe päeva annus vahele, jätkake ravi järgmisel päeval tavalises annuses. Vajadusel võtke ühendust oma arsti või apteekriga.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kuigi kõik järgnevalt nimetatud kõrvaltoimed ei pruugi teil tekkida, võib nende ilmnemise puhul osutuda vajalikuks arstiabi.

### **Psüühiline seisund ja kesknärvisüsteem**

Mõnel inimesel tekib IntronA monoravi või ribaviriiniga kombineeritud ravi ajal depressioon ning mõnel juhul on inimestel tekkinud teiste elu ohustamise mõtteid, enesetapu mõtteid ja täheldatud agressiivset käitumist (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu). Mõni patsient on sooritanud enesetapu. Kutsuge kindlasti kiirabi, kui täheldate, et olete depressioonis, teil on enesetapu mõtted või kui teie käitumine on muutunud. Otstarbekas on paluda perekonnaliikmel või lähedasel sõbral aidata teil märgata depressiooni ilminguid või käitumuslikku muutust.

Eriti *lapsed ja noorukid* kalduvad IntronA ja ribaviriini ravi ajal depressiooni langema. Kui märkate mingit ebaharilikku käitumuslikku muutust, depressiooni ilminguid või kui tekib soov end või teisi vigastada, konsulteerige otsekohe arstiga või pöörduge kiirabisse.

### **Kasvamine ja areng (lapsed ja noorukid)**

Mõned lapsed ja noorukid üheaastase ravi kestel IntronA ja ribaviriini kombinatsiooniga ei kasvanud ega võtnud kaalus piisavalt juurde. Mõned lapsed ei saavutanud oma oodatavat kehapikkust 10...12 aasta jooksul pärast ravi lõpetamist.

Kui teil ilmneb mõni alltoodud kõrvaltoime, siis katkestage IntronA kasutamine ja teavitage sellest viivitamatult oma arsti või pöörduge lähima haigla erakorralise abi osakonda (või kutsuge kiirabi):

- käte, labajalgade, pahklupiirkonna, näo, huulte, suu või kõripiirkonna turse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi; nõgestõbi; minestamine.

Eelmainitud kõrvaltoimed on väga tõsised. Kui need teil esinevad, võib teil olla tekkinud raske allergiline reaktsioon IntronA-le. Selline seisund võib vajada kohest meditsiinilist abi või hospitaliseerimist. Mainitud rasked kõrvaltoimed esinevad väga harva.

Konsulteerige viivitamatult oma arstiga, kui teil peaks ilmnema mõni järgnevatest kõrvaltoimetest:

- valu rinnus või püsiv ja raske kõha; ebaregulaarne või kiire südametöö; hingeldamine, segasusseisund, raske püsida ergas, tuimus, kihelus või valu kätes või jalgades; krampid (konvulsioonid); uneprobleemid, mõtlemis- või keskendumishäired; vaimse seisundi muutus; enesetapumõtted, enesetapu katse, muutunud käitumine või agressiivne käitumine (mõnikord suunatud teiste inimeste vastu); hallutsinatsioonid; tugev kõhuvalu; must või tõrvataoline väljaheide; veri väljaheites või uriinis, tugev ninaverejooks; nahavärvi kahvatus, veresuhkru

taseme tõus, palavik või külmavärinad mõne ravinädala järel, valud alaseljas või küljes, urineerimisraskused, probleemid silmade, nägemise või kuulmisega, kuulmise kadu, naha või limaskestade äge või valulik punetus või kipitus.

Ülaltoodud kõrvaltoimed võivad viidata raskete kõrvaltoimete tekkele, mis vajavad kiiret meditsiinilist abi. Arst analüüsib teie verd, et veenduda, kas valgete vererakkude (võitlevad infektsioonide vastu) ja punaste vererakkude (transpordivad rauda ja hapnikku) arv, trombotsüüdid (vastutavad vere hüübimise eest) ja teised laboratoorsed näitajad on normis. Teatatud on kõigi kolme vere vormelemendi – valgete vereliblede, punaste vereliblede ja vereliistakute – arvu langusest.

Ravi algul võib IntronA põhjustada gripitaolisi sümptomeid koos palaviku, väsimuse, peavalu, lihaskrampe, liigesevalu ja külmavärinatega. Kui sellised sümptomid tekivad, võib arst soovitada teile paratsetamooli.

Allpool loetletud võimalikud kõrvaltoimed on gruppidesse jagatud esinemissageduse järgi:

|                  |                                                                |
|------------------|----------------------------------------------------------------|
| <b>Väga sage</b> | (esineb rohkem kui 1 kasutajal 10-st)                          |
| <b>Sage</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 100-st)                            |
| <b>Aeg-ajalt</b> | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 1000-st)                           |
| <b>Harv</b>      | (esineb 1 kuni 10 kasutajal 10 000-st)                         |
| <b>Väga harv</b> | (esineb vähem kui 1 kasutajal 10 000-st)                       |
| <b>Teadmata</b>  | (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel) |

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest:

*Väga sageli esinenud kõrvaltoimed:*

valu, süstekoha turse ja punetus või nahakahjustus, juuste väljalangemine, pearinglus, söögiisu muutused, köhu- või alakõhuvalud, kõhulahtisus, iiveldus (halb enesetunne), viirusinfektsioon, depressioon, emotsionaalne labiilsus, unetus, ärevus, kurguvalu ja valulik neelamine, väsimus, külmavärinad/värinad, palavik, gripitaoline reaktsioon, üldine ebamugavustunne, peavalud, kehakaalu langus, oksendamine, ärritatavus, nõrkus, meeleolumuutused, köha (mõnikord tugev), õhupuudus, sügelus, nahakuivus, lööve, äkiline ja äge lihasvalu, liigesvalu, skeletilihaste valu, muutused laboratoorses vereanalüüsis, sealhulgas vere valgeliblede arvu langus. Mõnedel lastel on vähenenud kasvukiirus (pikkuses ja kaalus).

*Sageli esinenud kõrvaltoimed:*

janu, dehüdratsioon, kõrge vererõhk, migreenid, näärmete turse, õhetus, menstruatsiooni häired, vähenenud seksuaaltung, vaginaalsed probleemid, rindade valulikkus, munandite valulikkus, probleemid kilpnäärmega, igemete punetus, suukuivus, suu või keele punetus või valulikkus, hambavalu või hambakahjustus, lihtohatis (külmavillid), maitsetundlikkuse muutus, seedehäired, düspepsia (kõrvetised), kõhukinnisus, maksa suurenemine (probleemid maksaga, vahel tõsised), vedel roe, voodimärgamine lastel, ninakõrvalurgete põletik, bronhiit, valu silmades, pisarakanali häired, konjunktiviit (silmade punetus), ärritus, unisus, unes kõndimine, käitumisprobleemid, närvilisus, kinnine või nohune nina, aevastamine, kiire hingamine, kuiv või punetav nahk, verevalumid, naha- või küünteprobleemid, psoriaas (esmane või ägenev), suurenenud higistamine, suurenenud urineerimise vajadus, värinad, vähenenud puutetundlikkus, artriit.

*Aeg-ajalt esinenud kõrvaltoimed:*

bakteriaalne infektsioon, torkimistunne ja perikardiit (südamepauna põletik).

*Harva esinenud kõrvaltoimed:*

kopsupõletik.

*Väga harva esinenud kõrvaltoimed:*

madal vererõhk, paistes nägu, diabeet, jalakrambid, seljavalu, neeruprobleemid, närvikahjustus, veritsevad igemed, aplastiline aneemia. On esinenud teateid puhtakujulise punaliblede aplaasia tekkimisest, mille korral on lõppenud või vähenenud vere punaliblede tootmine kehas. See põhjustab raskekujulist aneemiat, mille sümptomite hulka kuulub ebaharilik väsimus ning energiapuudus.

Väga harvadel juhtudel on kirjeldatud ka sarkoidoosi (haigus, mida iseloomustab püsiv palavik, kaalulangus, liigesevalud ja turse, nahakahjustused ja näärmete turse). Väga harva on esinenud teadvusekadu, enamasti vanematel patsientidel suurte annuste juures. Esinenud on ajurabanduse (tserebrovaskulaarseid) juhtumeid. Konsulteerige otsekohe arstiga, kui märkate mõnda nendest sümptomitest.

*Kõrvaltoimed, mille esinemissagedus on teadmata:*

On täheldatud järgmisi kõrvaltoimeid, kuid nende esinemissagedus on teadmata: hambajuureümbrise (puudutab igemeid) ja hammaste kahjustused, keele värvuse muutus, vaimse seisundi muutus, teadvuse kadu, ägedad ülitundlikkusreaktsioonid, sealhulgas urtikaaria (nõgestõbi), angioödeem (käte, jalgade, pahklude, näo, huulte turse või kõriturse, mis võib põhjustada neelamis- või hingamisraskusi), bronhokonstriksioon või anafülaksia (raskekujuline, kogu keha hõlmav allergiline reaktsioon).

Lisaks on IntronA kasutamise korral esinenud Vogti-Koyanagi-Harada sündroomi (autoimmuunne põletikuline haigus, mis hõlmab silmi, nahka ning kõrvade, aju ja seljaaju membraane), teiste elu ohustamise mõtteid, maaniat (liigne või põhjendamatu entusiasm), bipolaarseid häireid (meeleoluhäired, millele on iseloomulikud vahelduvad kurbuse ja erutuse episoodid), südame paispuudulikkust, perikardi efusiooni (vedeliku kogum, mis tekib perikardi (südamepaun) ja südame enda vahele), kopsufibroosi (kopsude armistumine), ja B-hepatiidi reaktivatsiooni HCV/HBV koinfektsiooniga patsientidel (B-hepatiidi korduv ägenemine).

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon – haigus, mille korral kopsuveresooned on tugevalt ahenenud ja see põhjustab kõrge vererõhu veresoontes, mis viivad verd südamest kopsu. Haigus võib tekkida eelkõige HIV-infektsiooni või raskete maksaprobleemide (tsirroosi) riskiga patsientidel. See kõrvaltoime võib tekkida erinevatel ajahetkedel ravi ajal, tavaliselt mitu kuud pärast IntronA-ga ravi alustamist.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisat](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas IntronA-d säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pakendil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Transpordiks võib lahust hoida toatemperatuuril kuni 25 °C kuni 7-päevase perioodi jooksul enne kasutamist. IntronA võib selle 7-päevase perioodi jooksul igal ajal külmkappi tagasi panna. Kui ravimit 7-päevase perioodi jooksul ära ei kasutata, tuleb see hävitada.

Pärast avamist võib ravimit säilitada maksimaalselt 28 päeva temperatuuril 2 °C...8 °C.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate muutusi IntronA välimuses.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida IntronA sisaldab

- Toimeaine on rekombinantne alfa-2b-interferoon. Iga viaal sisaldab 25 miljonit RÜ 2,5 ml lahuses.
- Teised koostisosad on veevaba dinaatriumfosfaat, naatriumdivesinikfosfaadi monohüdraat, dinaatriumedetaat, naatriumkloriid, m-kresool, polüsorbaat 80 ja süstevesi.
- Üks ml lahust sisaldab 10 miljonit RÜ alfa-2b-interferooni.

### Kuidas IntronA välja näeb ja pakendi sisu

IntronA on süste- või infusioonilahus.  
Selge ja värvitu lahus paikneb klaasviaalis.

IntronA on saadaval kaheteistkümnes erinevas pakendi suuruses:

- pakendis 1 viaal;
- pakendis 1 viaal, 6 süstalt (1 ml), 6 süstenõela ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 1 viaal, 6 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 1 viaal, 6 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 12 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali;
- pakendis 2 viaali, 12 süstalt (1 ml), 12 süstenõela ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali, 12 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 2 viaali, 12 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 24 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali;
- pakendis 12 viaali, 72 süstalt (1 ml), 72 süstenõela ja 144 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 72 kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni;
- pakendis 12 viaali, 72 kinnitatud nõelaga süstalt (1 ml) ja 144 puhastustampooni.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

#### Müügiloa hoidja

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

#### Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

#### 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

**Infoleht on viimati uuendatud****Muud teabeallikad**

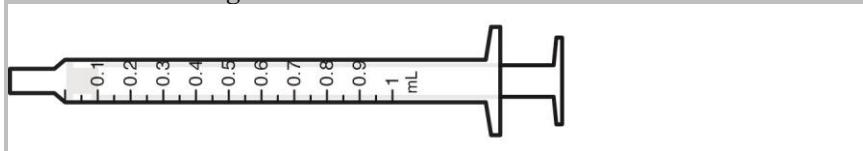
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

### Kinnitamata nõelaga süstal



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- süstal (nt 1 ml);
- nõel subkutaanseks süstimiseks (nt 0,4 × 13 mm [27 G 0,5 tolli]);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga. Võtke süstal pakendist välja. Ärge katsuge süstla otsa. Võtke nõel ja asetage see kindlalt süstla otsa. Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korgi IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

| Maht (ml) | Vastav annus (miljonit/RÜ) IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahust |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25      | 2,5                                                                                  |
| 0,5       | 5                                                                                    |
| 1         | 10                                                                                   |
| 1,5       | 15                                                                                   |
| 2         | 20                                                                                   |
| 2,5       | 25                                                                                   |

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku

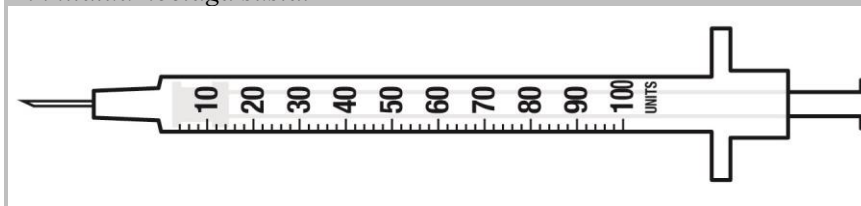
abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda. Vahetage iga kord süstekohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga. Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

### Kinnitatud nõelaga süstal



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- kinnitatud nõelaga süstal subkutaanseks süstimiseks;
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga. Võtke süstal pakendist välja. Veenduge, et nõel koos nõelaümbrisega on kindlalt süstla küljes kinni samal ajal lukates ja keerates nõelaümbrist.

Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseeni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korki IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas.

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseeni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

| Maht (ml) | Vastav annus (miljonit/RÜ) IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahust |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25      | 2,5                                                                                  |
| 0,5       | 5                                                                                    |
| 1         | 10                                                                                   |
| 1,5       | 15                                                                                   |
| 2         | 20                                                                                   |
| 2,5       | 25                                                                                   |

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma pihkude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku

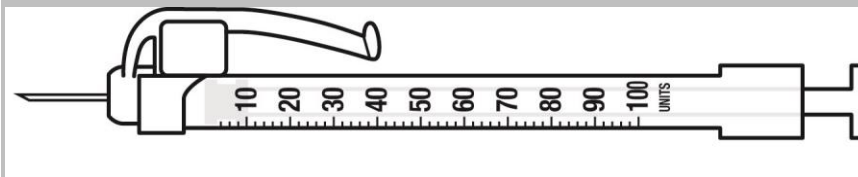
abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peaksite süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda. Vahetage iga kord süstek kohta.

Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliiatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes. Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstek kohta. Kui süstekohalt veritseb, katke see plaastriga. Vial ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Visake süstal ja nõelad ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised vialid pange tagasi külmkappi.

Ravimil on müügiluba lõppenud

## KUIDAS INTRONA-d ISESEISVALT SÜSTIDA

*Kinnitatud nõela ja nõela kaitsva seadmega süstal*



Järgnevas juhendis selgitatakse, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Palun lugege juhiseid hoolikalt ja järgige neid samm-sammult. Teie arst või tema abiline juhendab teid, kuidas IntronA-d iseseisvalt süstida. Ärge proovige ise süstida, kui te pole veendunud, et olete aru saanud iseseisva süstimise protseduurist ja nõuetest.

### Ettevalmistus

Enne alustamist koguge kokku kõik vajalikud vahendid:

- IntronA viaal süstelahusega;
- kinnitatud nõelaga 1 ml süstal ja nõela kaitsev seade (süstal BD SafetyGlide);
- puhastustampoon.

Peske hoolega käed.

### IntronA annuse mõõtmine

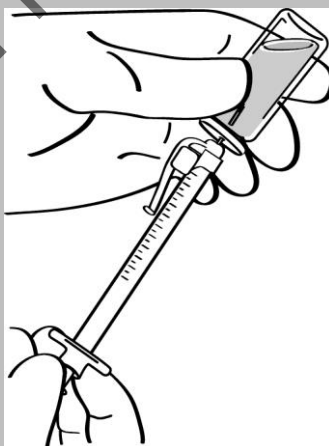
Eemaldage IntronA viaalilt kaitseümbris. Mitmeannuselisel viaalil tuleb kaitseümbris eemaldada vaid esimese annuse mõõtmise ajal. Puhastage IntronA süstelahuse viaali kummikork puhastustampooniga. Võtke süstal pakendist välja. Hoidke nõela kaitsvat seadet kaldu ja/või keerake seda skaala paremaks lugemiseks.

Eemaldage nõelaümbris, ilma et te nõela puudutaksite. Täitke süstal õhuga, tõmmates kolbi kuni märgistuseeni, mis tähistab arsti poolt välja kirjutatud annust.

Hoidke IntronA viaali püstises asendis nii, et te ei puudutaks puhastatud korki kätega.

Torgake nõel läbi korki IntronA süstelahuse viaali ja süstige õhk viaali.

Keerake viaal ja süstal käes põhi ülespidi. Veenduge, et nõela ots on IntronA lahuse sees. Vaba käega saate te liigutada süstla kolbi. Tõmmake aeglaselt kolbi, kuni arsti poolt teile määratud annus on korrektselt süstlas (joonis A).



Joonis A

Tõmmake nõel viaalist välja ja kontrollige õhumullide olemasolu süstlas. Kui te näete mulle, tõmmake süstlakolb õrnalt tagasi ja koputage õrnalt süstlale, hoides süstalt nõel ülespidi, kuni mullid kaovad. Suruge kolb õrnalt korrektse annuse märgistuseeni tagasi.

Manustatava lahuse maht vastavalt annusele:

| Maht (ml) | Vastav annus (miljonit RÜ) IntronA 25 miljonit RÜ/2,5 ml süste- või infusioonilahust |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25      | 2,5                                                                                  |
| 0,5       | 5                                                                                    |
| 1         | 10                                                                                   |
| 1,5       | 15                                                                                   |
| 2         | 20                                                                                   |
| 2,5       | 25                                                                                   |

Pange nõelaümbris tagasi nõelale ja asetage süstal koos nõelaga tasasele pinnale.

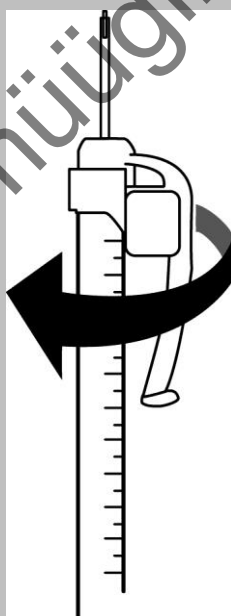
Veenduge, et lahus oleks toasoe – kuni 25 °C. Kui lahus on külm, soojendage süstalt oma piikude vahel. Kontrollige lahustatud ravimit enne kasutamist: see peab olema selge ja värvitu. Ärge kasutage ravimit, kui märkate värvimuutusi või tahkeid osakesi. Nüüd olete valmis annust süstima.

#### Lahuse süstimine

Valige välja süstekoht. Parimateks süstekohtadeks on koed, kus naha ja lihaste vahel paikneb rasvakiht: reis, käsivarre välimine külg (selle süstekoha kasutamiseks võib teil vaja minna teise isiku abi), kõht (välja arvatud naba ja taljejoon). Kui olete väga kõhn, siis peate süstimiseks kasutama ainult reit või käsivarre välimist pinda.

Vahetage iga kord süstekohta.

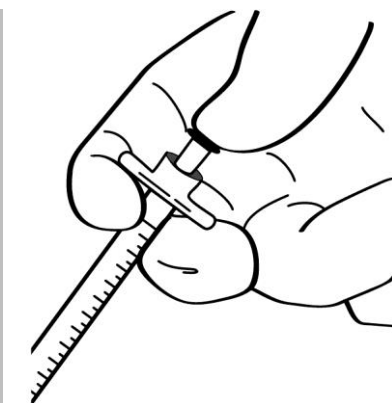
Puhastage ja desinfitseerige nahk süstimiseks valitud kohas ja oodake, kuni see ära kuivab. Eemaldage nõelaümbris. Nõela kaitsvat seadet saab süstimise hõlbustamiseks kasutajasõbralikult keerata (joonis B).



Joonis B

Ühe käega võtke sõrmede vahele nahavolt, teise käega võtke süstal ja hoidke seda nii, nagu hoiate pliatsit. Viige nõel nahavoldi sisse 45° kuni 90° nurga all. Süstige lahus süstlakolbi õrnalt alla surudes (joonis C).

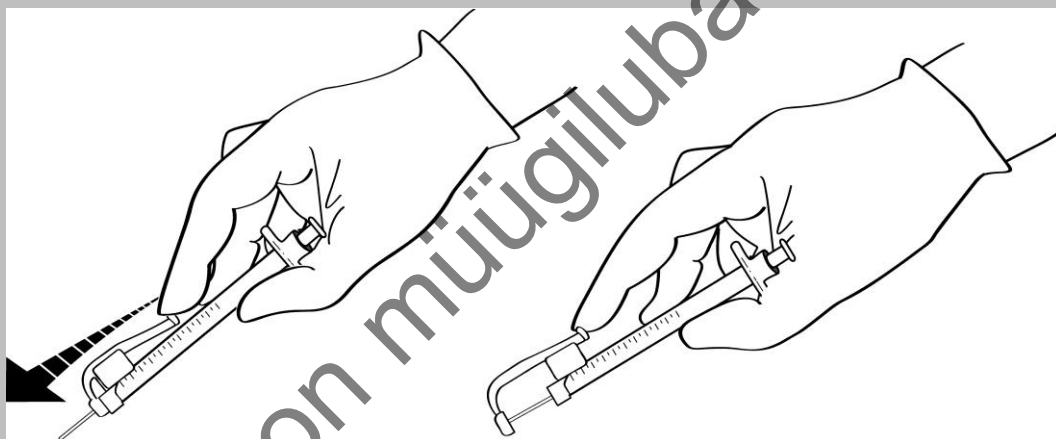




Joonis C

Tõmmake nõel otse nahast välja. Kui vaja, vajutage süstekohale sideme või steriilse marliga mõned sekundid. Ärge masseerige süstekohta. Kui süstekoht veritseb, katke see plaastriga.

Viaal ja süstimise materjalid, mis on mõeldud ühekordseks kasutamiseks, tuleb hävitada. Aktiveerige süstla kaitsemehhanism pärast eemaldamist süstekohtalt lükates varda lõpuni ette kuni varras on täies ulatuses ette sirutatud ja nõela ots kaetud (joonis D). Vaadake üle ja veenduge, et varras on täies ulatuses ette sirutatud ja nõela ots on kaetud. Kui aktiveerimine ebaõnnestub, siis visake kohe asjakohasesse teravate esemete kogujasse. Visake kinnitatud nõelaga süstal ohutult suletud konteinerisse. Mitmeannuselised viaalid pange tagasi külmkappi.



Joonis D

Kinnitatud esindaja:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgia