

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

Lijek koji više nije odobren

## **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 3 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna boćica otopine za injekciju ili infuziju sadrži 3 milijuna IU rekombinantnog interferona alfa-2b, proizведенog na *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK, u 0,5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Kronični hepatitis B

Liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism B koji imaju dokazanu replikaciju virusa hepatitisa B (prisutnost DNK virusa hepatitisa B (HBV-DNK) i antiga hepatitisa B (HBeAg)), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanu aktivnu upalu i/ili fibrozu jetre.

#### Kronični hepatitis C

Prije početka liječenja lijekom IntronA treba uzeti u obzir rezultate kliničkih ispitivanja u kojima je IntronA uspoređen s pegiliranim interferonom (vidjeti dio 5.1).

#### *Odrasli bolesnici*

IntronA je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji imaju povišene vrijednosti transaminaza bez dekompenzacije jetre i pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK) (vidjeti dio 4.4).

U ovoj je indikaciji IntronA najbolje primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescentata koji imaju kronični hepatitis C, nisu prethodno liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija doveo do zastopa u rastu koji je u nekim bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

#### Leukemija vlasastih stanica

Liječenje bolesnika s leukemijom vlasastih stanica.

#### Kronična mijeloična leukemija

##### *Monoterapija*

Liječenje odraslih bolesnika s Philadelphia kromosomom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim nalazom bcrabl translokacije.

Kliničko iskustvo pokazuje da se u većine liječenih bolesnika može postići jači ili slabiji hematološki i citogenetski odgovor. Jaki citogenetski odgovor definiran je kao  $< 34\%$  Ph+ leukemičnih stanica u koštanoj srži, dok je slabiji odgovor definiran kao  $\geq 34\%$ , ali  $< 90\%$  Ph+ stanica u koštanoj srži.

#### *Kombinirana terapija*

Pokazalo se da kombinacija interferona alfa-2b i citarabina (Ara-C) primijenjena tijekom prvih 12 mjeseci liječenja značajno povećava stopu jakog citogenetskog odgovora i značajno produljuje ukupno trogodišnje preživljenje u odnosu na monoterapiju interferonom alfa-2b.

#### Multipli mijelom

Kao terapija održavanja u bolesnika koji su postigli objektivnu remisiju (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije.

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da terapija održavanja interferonom alfa-2b produljuje fazu platoa, međutim učinci na ukupno preživljenje još nisu konačno dokazani.

#### Folikularni limfom

Liječenje folikularnog limfoma s velikim tumorskim opterećenjem, kao dodatak odgovarajućoj kombiniranoj uvodnoj kemoterapiji, primjerice protokolu nalik na CHOP. Veliko tumorsko opterećenje definira se kao postojanje najmanje jednog od sljedećih nalaza: velika tumorska masa ( $> 7$  cm), zahvaćenost triju ili više limfnih čvorova (svaki  $> 3$  cm), sustavni simptomi (gubitak tjelesne težine  $> 10\%$ , pireksija  $> 38^{\circ}\text{C}$  dulje od 8 dana ili noćno znojenje), splenomegalija koja prelazi granicu pupka, opstrukcija važnih organa ili kompresijski sindrom, zahvaćenost orbite ili epiduralnih struktura, serozni izljev ili leukemija.

#### Karcinoid

Liječenje karcinoida s metastazama u limfnim čvorovima ili jetri i "karcinoidnim sindromom".

#### Maligni melanom

Kao adjuvantna terapija u bolesnika u kojih je tumor kirurški odstranjen, ali u kojih postoji velik rizik od ponovne sistemske pojave bolesti, npr. u bolesnika s primarnom ili rekurentnom (kliničkom ili patološkom) zahvaćenošću limfnih čvorova.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju takve bolesti.

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba odabrati odgovarajući farmaceutski oblik i dozu.

Ako se tijekom liječenja lijekom IntronA u bilo kojoj indikaciji razviju nuspojave, treba prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju dok se nuspojave ne povuku. Ako se nakon primjerene prilagodbe doze razvije trajna ili rekurentna nepodnošljivost ili dođe do progresije bolesti, treba obustaviti liječenje lijekom IntronA. Prema odluci liječnika, bolesnik si tijekom terapije održavanja može sam primjenjivati dozu lijeka supukutano.

#### Kronični hepatitis B

Preporučena doza kreće se u rasponu od 5 do 10 milijuna IU i daje se supukutano triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 4 do 6 mjeseci.

Primjenjenu dozu treba smanjiti za 50% u slučaju pojave hematoloških poremećaja (leukociti  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulociti  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liječenje se mora prekinuti u slučaju teške leukopenije ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), teške neutropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ili teške trombocitopenije ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Ako nema poboljšanja nalaza HBV-DNK u serumu nakon 3 do 4 mjeseca liječenja (najvećom podnošljivom dozom), treba obustaviti liječenje lijekom IntronA, što vrijedi za sve bolesnike.

## Kronični hepatitis C

### *Odrasli*

IntronA se odraslim bolesnicima daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan), bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom.

### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA se daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan) u kombinaciji s kapsulama ili oralnom otopinom ribavirina koje se uzimaju svakoga dana u dvije odvojene peroralne doze uz obrok (ujutro i navečer).

(Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin kapsule za dozu ribavirin kapsula i smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine < 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin oralna otopina).

### *Bolesnici s relapsom (odrasli)*

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 6 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom 6 mjeseci.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (odrasli)*

Djelotvornost lijeka IntronA pojačava se kada se daje u kombinaciji s ribavirinom. IntronA se treba primjenjivati samostalno uglavnom u bolesnika koji ne podnose ribavirin ili im je on kontraindiciran.

#### - IntronA u kombinaciji s ribavirinom

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 12 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom tijekom najmanje 6 mjeseci.

Liječenje treba nastaviti još 6 mjeseci (tj. ukupno 12 mjeseci) u bolesnika koji imaju negativan nalaz HCV-RNK nakon 6 mjeseci terapije, zaraženi su virusom genotipa 1 (što je utvrđeno iz uzorka uzetog prije početka liječenja) i imali su veliko virusno opterećenje prije početka liječenja.

Kod odluke o produljenju liječenja na 12 mjeseci moraju se uzeti u obzir drugi negativni prognostički faktori (dob iznad 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Bolesnici koji u kliničkim ispitivanjima nisu pokazali virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti) nakon 6 mjeseci liječenja, nisu razvili trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

#### - IntronA kao monoterapija

Optimalno trajanje liječenja samo lijekom IntronA još nije potpuno utvrđeno, no savjetuje se liječenje u trajanju između 12 i 18 mjeseci.

Preporučuje se liječiti bolesnike samo lijekom IntronA najmanje 3 do 4 mjeseca, nakon čega se mora odrediti status HCV-RNK. Liječenje treba nastaviti u bolesnika u kojih je nalaz HCV-RNK negativan.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (djeca i adolescenti)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka IntronA u kombinaciji s ribavirinom ispitivane su u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni zbog kroničnog hepatitisa C.

### Trajanje liječenja u djece i adolescenata

- Genotip 1: preporučeno trajanje liječenja je godinu dana. Bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor (negativna prediktivna vrijednost 96%). Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju IntronA/ribavirin ako im razina HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu razinu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.
- Genotipovi 2 ili 3: preporučeno trajanje liječenja je 24 tjedna.

### Leukemija vlasastih stanica

Preporučena doza je 2 milijuna IU/m<sup>2</sup> primjenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan) i za splenektomirane i za nesplenektomirane bolesnike. U većine bolesnika s leukemijom vlasastih stanica dolazi do normalizacije jedne ili više hematoloških varijabli unutar jednog do dva mjeseca liječenja lijekom IntronA. Za poboljšanje svih triju hematoloških varijabla (broj granulocita, broj trombocita i razina hemoglobina) može biti potrebno 6 mjeseci ili dulje. Ovaj se režim liječenja mora održati, osim u slučaju nagle progresije bolesti ili jakih znakova nepodnošenja lijeka.

### Kronična mijeloična leukemija

Preporučena doza lijeka IntronA je 4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> primjenjena supkutano svakoga dana. Neki su bolesnici imali koristi od svakodnevne supkutane primjene lijeka IntronA u dozi od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> zajedno s citarabinom (Ara-C) primjenjenim supkutano u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> svakodnevno tijekom 10 dana u mjesecu (do maksimalne dnevne doze od 40 mg). Kada je broj bijelih krvnih stanica pod kontrolom, treba primjeniti najveću podnošljivu dozu lijeka IntronA (4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan) kako bi se održala hematološka remisija.

Liječenje lijekom IntronA mora se obustaviti nakon 8 do 12 tjedana liječenja ako se nije postigla barem djelomična hematološka remisija ili klinički značajna citoreduksija.

### Multipli mijelom

#### *Terapija održavanja*

U bolesnika koji su u fazi platoa (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije, interferon alfa-2b može se primjeniti kao monoterapija, supkutano, u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan).

### Folikularni limfom

Interferon alfa-2b može se primjenjivati potkožno u dozi od 5 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 18 mjeseci kao adjuvantna terapija uz kemoterapiju. Savjetuje se primjena protokola poput CHOP, premda kliničko iskustvo postoji isključivo s primjenom CHVP protokola (kombinacija ciklofosfamida, doksurubicina, tenipozida i prednizolona).

### Karcinoid

Uobičajena doza je 5 milijuna IU (3 do 9 milijuna IU) primjenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan). Bolesnicima s uznapredovalom bolešću može biti potrebna dnevna doza od 5 milijuna IU. Liječenje se mora privremeno prekinuti tijekom i nakon operacije. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik reagira na interferon alfa-2b.

### Maligni melanom

Kao uvodna terapija interferon alfa-2b se primjenjuje intravenski u dozi od 20 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan, 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna. Izračunata doza interferona alfa-2b dodaje se u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) i primjenjuje u obliku 20-minutne infuzije (vidjeti dio 6.6). Kao terapija održavanja preporučuje se supkutana primjena doze od 10 milijuna IU/m<sup>2</sup> tri dana na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 48 tjedana.

Ako se tijekom liječenja interferonom alfa-2b razviju teške nuspojave, osobito ako broj granulocita padne na < 500/mm<sup>3</sup> ili se vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) povise na > 5 x iznad gornje granice normale, treba privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojava ne povuče. Ponovno liječenje interferonom alfa-2b mora se započeti 50% nižom dozom od prethodne. Ako se nepodnošenje lijeka održi i nakon prilagodbe doze ili ako broj granulocita padne na < 250/mm<sup>3</sup> ili ALT/AST porastu na > 10 x iznad gornje granice normale, liječenje interferonom alfa-2b mora se obustaviti.

Iako optimalna (minimalna) doza za postizanje potpune kliničke koristi nije poznata, bolesnici se moraju liječiti preporučenim dozama, uz opisano smanjenje doze zbog toksičnosti.

IntronA se može primijeniti pomoću staklenih ili plastičnih injekcijskih štrcaljki za jednokratnu primjenu.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška srčana bolest u anamnezi, primjerice nekontrolirano kongestivno zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, teške aritmije.
- Teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, uključujući ono prouzročeno metastazama.
- Epilepsija i/ili ugroženost funkcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (vidjeti dio 4.4).
- Konični hepatitis s dekompenziranom cirozom jetre.
- Konični hepatitis u bolesnika koji se liječe ili su se nedavno liječili imunosupresivima, osim kratkotrajnog prekida liječenja kortikosteroidima.
- Autoimuni hepatitis, autoimuna bolest u anamnezi, imunosuprimirani primatelji presatka.
- Postojeća bolest štitne žlijezde, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom.
- Kombinirana primjena lijeka IntronA i telbivudina.

##### Djeca i adolescenti

- Postojeća teška psihijatrijska bolest ili anamneza takve bolesti, osobito teška depresija, misli o samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva.

##### Liječenje u kombinaciji s ribavirinom

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s koničnim hepatitism C.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)

U nekim su bolesnika primijećeni teški učinci na središnji živčani sustav, osobito depresija, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom IntronA te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju). U bolesnika liječenih alfa interferonima opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarne poremećaje, maniju, konfuziju i promjene psihičkog stanja. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, odgovorni liječnik treba imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom IntronA te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

##### *Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima:*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje interferonom alfa-2b u odraslih bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon individualnog dijagnostičkog i terapijskog zbrinjavanja psihičkog poremećaja.

- Kontraindicirana je primjena interferona alfa-2b u djece i adolescentata s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici koji uživaju/zlorabe sredstva ovisnosti:*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uživaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe alfa interferonima. Ako se procijeni da je liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba

primjeniti interdisciplinarni pristup u procjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili pojave novog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

### **Djeca i adolescenti: rast i razvoj (kronični hepatitis C)**

Za vrijeme liječenja kombiniranim terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim) i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Dugoročniji podaci u djece liječene kombiniranim terapijom standardnim interferonom i ribavirinom također ukazuju na značajno usporenenje rasta (smanjenje za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta u odnosu na početnu vrijednost) u 21% djece (n=20), unatoč tome što je od liječenja prošlo više od 5 godina. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja.

#### *Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete:*

Očekivanu korist od liječenja treba pažljivo odvagnuti u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoj rasta koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi.
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostičke faktore odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugotrajnim učincima na spolno sazrijevanje.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Tijekom liječenja lijekom IntronA rijetko su zabilježene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija) na interferon alfa-2b. Razvije li se takva reakcija, prekinite davanje lijeka i uvedite odgovarajuću terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### *Neželjeni učinci uključujući produljeno vrijeme zgrušavanja krvi i poremećaje funkcije jetre*

Umjereni do teški neželjeni učinci mogu zahtijevati promjenu režima doziranja ili, u nekim slučajevima, prekid liječenja lijekom IntronA. IntronA povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom.

Liječenje lijekom IntronA treba prekinuti u bolesnika s kroničnim hepatitisom u kojih se produlji vrijeme zgrušavanja krvi jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Svakog bolesnika u kojeg dođe do poremećaja jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom IntronA mora se pomno nadzirati, a liječenje se mora prekinuti u slučaju pogoršanja znakova i simptoma.

U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

#### *Hipotenzija*

Tijekom liječenja lijekom IntronA ili u roku od dva dana nakon primjeka lijeka može nastupiti hipotenzija, koja može zahtijevati suportivno liječenje.

#### *Potreba za primjeronom hidracijom*

U bolesnika koji se liječe lijekom IntronA mora se održavati primjerena hidracija jer je u nekih bolesnika opažena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

#### *Pireksija*

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzroci uporne pireksije.

#### *Bolesnici s iscrpljujućim bolestima*

IntronA mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s iscrpljujućim bolestima, poput onih s anamnezom plućne bolesti (npr. kronična opstruktivna plućna bolest) ili onih sa šećernom bolešću

sklonih ketoacidozi. Potreban je oprez i u bolesnika s poremećajima koagulacije (npr. tromboflebitisom ili plućnom embolijom) ili teškom mijelosupresijom.

#### *Bolesti pluća*

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA. Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.5). U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome mora se napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora ponovo nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Iako su takva stanja prijavljena češće u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom alfa, prijavljena su i u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih nuspojava.

#### *Očne nuspojave*

U rijetkim su slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljene očne nuspojave (vidjeti dio 4.8), uključujući retinalna krvarenja, pamučaste eksudate, seroznu ablaciјu mrežnice te opstrukciju retinalne arterije ili vene. Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja.

Svakom bolesniku koji se žali na promjene oštine vida ili drugе oftalmološke simptome tijekom liječenja lijekom IntronA mora se odmah učiniti temeljni oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom IntronA preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka IntronA.

#### *Suženje svijesti, koma i encefalopatija*

U nekih bolesnika, obično starijih, liječenih većim dozama, zabilježeni su značajnije suženje svijesti i koma, uključujući i slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama lijeka IntronA nastupile konvulzije.

#### *Bolesnici s postojećim srčanim poremećajima*

Odrasle bolesnike s anamnezom kongestivnog zatajenja srca, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili postojećih poremećaja srčanog ritma kojima je potrebno liječenje lijekom IntronA mora se ponovo nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima i/ili uznapredovalim malignim tumorom preporučuje se snimiti elektrokardiograme prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom IntronA. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolesću u anamnezi.

#### *Hipertrigliceridemija*

Primjećene su, ponekad teške, hipertrigliceridemija i egzacerbracija hipertrigliceridemije. Stoga se preporučuje praćenje razine lipida.

#### *Bolesnici s psorijazom i sarkoidozom*

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje pogoršanje postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka IntronA u bolesnika s psorijazom ili sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

#### *Odbacivanje presatka bubrega i jetre*

Preliminarni podaci ukazuju da terapija interferonom alfa može biti povezana s većom stopom odbacivanja presatka bubrega. Prijavljeno je i odbacivanje presatka jetre.

### *Autoantitijela i autoimuni poremećaji*

Tijekom liječenja interferonima alfa prijavljen je razvoj autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizik i korist nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Kronični hepatitis C, Monoterapija (poremećaji štitne žlezde) i dio 4.8). U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj je sindrom granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

### Istodobna kemoterapija

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika od toksičnih učinaka (težinu i trajanje), koji mogu ugroziti život bolesnika ili dovesti do smrti kao posljedice istodobno primijenjenog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave koje mogu biti opasne po život ili dovesti do smrtnog ishoda uključuju mukozitis, dijareju, neutropenu, oštećenje funkcije bubrega i poremećaj ravnoteže elektrolita. S obzirom na rizik od povećane toksičnosti, doze lijeka IntronA i istodobno primijenjenih kemoterapeutika moraju se pažljivo prilagoditi (vidjeti dio 4.5). Kada se IntronA primjenjuje s hidroksirejem, može se povećati učestalost i težina kožnog vaskulitisa.

### Kronični hepatitis C

#### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Svim bolesnicima uključenima u klinička ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključenja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 i 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Treba proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

### *Monoterapija*

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni lijekom IntronA zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitne žlezde, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao IntronA ukupno je 2,8% bolesnika razvilo poremećaje funkcije štitne žlezde. Poremećaji su regulirani konvencionalnom terapijom za poremećaje štitne žlezde. Nije poznat mehanizam kojim IntronA može mijenjati status štitne žlezde. Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom IntronA moraju se izmjeriti razine hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH) u serumu. Svaki utvrđeni poremećaj štitne žlezde mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Ako bolesnik tijekom primjene lijeka IntronA razvije simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitne žlezde, mora se odrediti razina TSH-a. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde liječenje lijekom IntronA može se nastaviti samo ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Prekidom primjene lijeka IntronA nije se popravila funkcija štitne žlezde poremećena tijekom liječenja (vidjeti i Dodatno praćenje rada štitnjače specifično za djecu i adolescente).

### *Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente*

U približno 12% djece liječene kombiniranom terapijom interferonom alfa-2b i ribavirinom došlo je do povišenja vrijednosti hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH). Dodatnih 4% imalo je prolazno sniženje vrijednosti TSH ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom IntronA mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaka nepravilnost funkcije štitne žlezde koja se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Primjećen je poremećaj rada štitne žlezde za vrijeme liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde potrebno je procijeniti status štitne žlezde u bolesnika i liječiti ga sukladno kliničkom stanju. Djecu i adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitne žlezde (npr. TSH).

### *Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se IntronA i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnici liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom i zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om s uznapredovanom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje interferona alfa, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

### *Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om*

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitism B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

### *Bolesti zuba i parodonta*

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom. Bolesnici moraju temeljito prati zube dva puta na dan i redovito obavljati pregledе zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

### Laboratorijske pretrage

Standardne hematološke i biokemijske pretrage krvi (kompletna i diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, jetreni enzimi, serumski proteini, serumski bilirubin i serumski kreatinin) moraju se provesti u svih bolesnika prije početka i povremeno tijekom sustavnog liječenja lijekom IntronA.

Tijekom liječenja hepatitisa B ili C preporučeni raspored provođenja pretraga je u 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tjednu te nakon toga svaki drugi mjesec sve dok traje liječenje. Ako se razina ALT-a tijekom liječenja lijekom IntronA povisi 2 ili više puta iznad početne vrijednosti, liječenje lijekom IntronA smije se nastaviti samo ako nema znakova i simptoma oštećenja jetre. Dok je ALT povišen, sljedeći se pokazatelji jetrene funkcije moraju pratiti svaka dva tjedna: ALT, protrombinsko vrijeme, alkalna fosfataza, albumin i bilirubin.

U bolesnika koji se liječe od malignog melanoma jetrena funkcija, broj leukocita i diferencijalna krvna slika moraju se pratiti svaki tjedan tijekom uvodne faze liječenja i jednom mjesечно tijekom faze održavanja.

### Učinak na plodnost

Interferon može umanjiti plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka IntronA

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primjenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Narkotici, hypnotici i sedativi moraju se primjenjivati uz oprez kada se koriste istodobno s lijekom IntronA.

Interakcije između lijeka IntronA i drugih lijekova nisu u potpunosti ispitane. Oprez je nužan kada se IntronA primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju potencijalno mijelosupresivno djelovanje.

Interferoni mogu utjecati na oksidativne metaboličke procese. To se mora uzeti u obzir tijekom istodobne primjene lijekova koji se metaboliziraju tim putem, poput ksantinskih derivata, teofilina ili aminofilina. Tijekom istodobne terapije ksantinskim lijekovima mora se pratiti razina teofilina u serumu i po potrebi prilagoditi doza lijeka.

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika toksičnih učinaka (težinu i trajanje) (vidjeti dio 4.4).

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Kliničko ispitivanje u kojem se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim suputano u dozi od 180 mikrograma jedanput na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u Sažetku opisa svojstava lijeka za telbivudin). Nadalje, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kontraindicirana kombinacija lijeka IntronA s telbivudinom (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja. U žena liječenih humanim leukocitnim interferonom prijavljene su niže koncentracije estradiola i progesterona u serumu.

IntronA mora se primjenjivati uz oprez u plodnih muškaraca.

### Kombinirana terapija s ribavirinom

Ribavirin uzrokuje ozbiljne porođajne anomalije kad se primjenjuje u trudnoći. Potreban je iznimani oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude nije poznat. IntronA se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Liječenje ribavirinom kontraindicirano je u trudnica.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućeg razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba upozoriti da za vrijeme liječenja lijekom IntronA mogu osjetiti umor, somnolenciju ili konfuziju te im se stoga preporučuje izbjegavanje upravljanja motornim vozilima ili rukovanje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin radi podataka o nuspojavama povezanim s uzimanjem ribavirina.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u velikom broju indikacija i u širokom rasponu doza (od 6 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju leukemije vlasastih stanica do 100 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju melanoma), najčešće prijavljene nuspojave bile su pireksija, umor, glavobolja i mialgija. Pireksija i umor često su se povlačili u roku od 72 sata nakon prekida ili završetka liječenja.

### Odrasli

U kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji oboljeloj od hepatitisa C bolesnici su godinu dana liječeni lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Svi su bolesnici u ovim ispitivanjima primali 3 milijuna IU lijeka IntronA triput na tjedan. U **Tablici 1** prikazana je učestalost bolesnika koji su prijavili nuspojave (povezane s liječenjem) u kliničkim ispitivanjima jednogodišnjeg liječenja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Intenzitet nuspojave obično je bio blag do umjeren. Nuspojave prikazane u **Tablici 1** temelje se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1.** Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka IntronA, u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom

Organski sustav	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	faringitis*, virusna infekcija*
često:	bronhitis, sinusitis, herpes simplex (rezistentni), rinitis
manje često:	bakterijska infekcija
rijetko:	upala pluća <sup>§</sup> , sepsa
nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om i HBV-om

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	leukopenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo rijetko:	sarkoidoza, egzacerbacija sarkoidoze
nepoznato:	sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, reumatoидni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urticariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaksu <sup>§</sup>
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza <sup>§</sup> , hipertireoza <sup>§</sup>
vrlo rijetko:	šećerna bolest, pogoršanje šećerne bolesti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija
često:	hipokalcijemija, dehidracija, hiperuricemija, žed
vrlo rijetko:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	depresija, nesanica, anksioznost, emocionalna labilnost*, agitiranost, nervoza
često:	konfuzija, poremećaj spavanja, oslabljen libido
rijetko:	misli o samoubojstvu
vrlo rijetko:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, agresivno ponašanje (ponekad usmjeren protiv drugih), psihoza uključujući halucinacije
nepoznato:	homicidne misli, promjena psihičkog stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarni poremećaji
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	omaglica, glavobolja, poremećaj koncentracije, suha usta
često:	tremor, parestezija, hipoestezija, migrena, crvenilo uz osjećaj vrućine, somnolencija, poremećaj osjeta okusa
manje često:	periferna neuropatija
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, konvulzije, narušena svijest, encefalopatija
nepoznato:	mononeuropatije, koma <sup>§</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	
vrlo često:	zamagljen vid
često:	konjunktivitis, poremećaj vida, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku
rijetko:	retinalno krvarenje <sup>§</sup> , retinopatija (uključujući makularni edem), opstrukcija retinalne arterije ili vene <sup>§</sup> , optički neuritis, edem papile, gubitak oštine vida ili vidnog polja, pamučasta krvarenja u mrežnici <sup>§</sup>
nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, tinitus
vrlo rijetko:	gubitak slухa, poremećaj slухa
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	perikarditis
rijetko:	kardiomiopatija
vrlo rijetko:	infarkt miokarda, srčana ishemija
nepoznato:	kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev, aritmija

<b>Krvožilni poremećaji</b> često: vrlo rijetko:	hipertenzija periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	dispneja*, kašalj* epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija nosa, rinoreja, neproduktivan kašalj plućni infiltrati <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup> plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	mučnina/povraćanje, bol u abdomenu, dijarea, stomatitis, dispepsija ulcerativni stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, glositis, gingivitis, konstipacija, mekana stolica pankreatitis, ishemski kolitis, ulcerativni kolitis, krvarenje iz desni poremećaji parodonta (nespecificirani), poremećaji zuba (nespecificirani) <sup>§</sup> , pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žući</b> često: vrlo rijetko:	hepatomegalija hepatotoksičnost (uključujući fatalnu)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip*, pojačano znojenje psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće) <sup>§</sup> , makulopapularni osip, eritematozni osip, ekcem, eritem, poremećaj kože Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	mialgija, artralgija, mišićno-koštana bol artritis rabdomioliza, miozitis, grčevi u nogama, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često: vrlo rijetko:	učestalo mokrenje zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	amenoreja, bol u dojkama, dismenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije*, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bol u grudnom košu, malaksalost bol na mjestu injekcije nekroza na mjestu injekcije, edem lica
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte samo u monoterapiji lijemom IntronA

§ Vidjeti dio 4.4

# Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

Navedene nuspojave također su prijavljene i kada se IntronA primjenjivao kao monoterapija.

Nuspojave opažene tijekom liječenja hepatitisa C odgovaraju onima koje su prijavljene pri primjeni lijeka IntronA u drugim indikacijama, uz očekivano povećanje incidencije vezano uz dozu. Na primjer, u ispitivanju adjuvantnog liječenja bolesnika s melanomom visokim dozama lijeka IntronA incidencija umora, pireksije, mijalgije, neutropenije/anemije, anoreksije, mučnine i povraćanja, proljeva, zimice, simptoma nalik gripi, depresije, alopecije, promjene osjeta okusa i omaglice bila je veća nego u ispitivanjima liječenja hepatitisa C. Ozbiljnost nuspojava također se povećavala kod primjene visokih doza (66% bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 prema SZO klasifikaciji, a 14% bolesnika nuspojave stupnja 4) u odnosu na obično blagi do umjereni intenzitet nuspojava kod liječenja nižim dozama. Nuspojave su se obično kontrolirale prilagodbom doze.

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih nuspojava, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Kod primjene alfa interferona prijavljen je velik broj različitih autoimunih poremećaja i poremećaja posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitne žlezde, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombotičku trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis, neuropatije uključujući mononeuropatijske (vidjeti i dio 4.4).

Klinički značajna odstupanja laboratorijskih nalaza, najčešće pri dozama većim od 10 milijuna IU na dan, uključuju smanjenje broja granulocita i leukocita; snizenje razine hemoglobina i broja trombocita; povećanje razine alkalne fosfataze, LDH-a, serumskog kreatinina i ureje u serumu. Prijavljena je umjerena i obično reverzibilna pancitopenija. Povećanje razine ALT-a/AST-a (SGPT/SGOT) u serumu zabilježeno je kao odstupanje u nekim ispitivanima koji nisu imali hepatitis kao i u nekim bolesnika s kroničnim hepatitisom B, što se podudaralo s nestankom virusne DNKp.

### Djeca i adolescenti

#### *Kronični hepatitis C - kombinirana terapija s ribavirinom*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenta (3 do 16 godina) 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Općenito je profil nuspojava koje su zabilježene na malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenta bio sličan onome u odraslih, premda postoji problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djece su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentil). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za > 15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za > 30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primjećen je zastoj u rastu koji je u nekim bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece prepubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, misli o samoubojstvu ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Dodatno, promjene na mjestu davanja injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i

adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Nuspojave navedene u **Tablici 2** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 2.</b> Nuspojave prijavljene vrlo često i često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b> vrlo često: često:	virusna infekcija, faringitis gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, otitis media, apsces zuba, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b> često:	novotvorina (nespecificirana)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> vrlo često: često:	anemija, neutropenija trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b> vrlo često: često:	hipotireoza <sup>§</sup> hipertireoza <sup>§</sup> , virilizacija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> vrlo često: često:	anoreksija hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperuricemija, pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	depresija, emocionalna labilnost, nesanica misli o samoubojstvu, agresivno ponašanje, konfuzija, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnabulizam, anksioznost, nervozna, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	glavobolja, omaglica hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, poremećaj koncentracije, somnolencija
<b>Poremećaji oka</b> često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
<b>Krvožilni poremećaji</b> često:	crvenilo uz osjećaj vrućine, bljedilo
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosne sluznice, rinoreja, kihanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često:	dijarea, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ulceracija usne šupljine, ulcerativni stomatitis, stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, poremećaj probavnog sustava, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> često:	poremećaj jetrene funkcije

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često:	alopecija, osip fotosenzitivna reakcija, makulopapularni osip, ekcem, akne, poremećaj kože, promjene na noktima, promjene boje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često:	enureza, poremećaj mokrenja, inkontinencija mokraće
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	<u>žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine <u>muškarci</u> : bol u testisima
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , malaksalost, razdražljivost bol u grudnom košu, astenija, edem, bol na mjestu injekcije
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob) <sup>§</sup>
<b>Ozljede i trovanja</b> često:	laceracije kože

<sup>§</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Prijavljanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja koji bi imali akutne kliničke manifestacije. Međutim, kao i kod svake farmakološki djelatne tvari, indicirano je simptomatsko liječenje uz često praćenje vitalnih znakova i poman nadzor bolesnika.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: interferon alfa-2b, ATK oznaka: L03A B05

IntronA je sterilan, stabilan pripravak visoko pročišćenog interferona alfa-2b proizvedenog tehnikama rekombinantne DNK. Rekombinantni interferon alfa-2b je protein topiv u vodi, molekularne težine od oko 19 300 daltona. Dobiva se iz klena *E. coli* koji nosi genetičkim inženjeringom stvoren hibridni plazmid s genom za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

Aktivnost lijeka IntronA izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), s time da 1 mg proteina rekombinantnog interferona alfa-2b odgovara  $2,6 \times 10^8$  IU. Internacionalne jedinice određuju se

usporedbom aktivnosti rekombinantnog interferona alfa-2b s aktivnošću internacionalnog referentnog pripravka humanog leukocitnog interferona koji je odredila Svjetska zdravstvena organizacija.

Interferoni su skupina malih proteinskih molekula molekularne težine od oko 15 000 do 21 000 daltona. Stanice ih proizvode i izlučuju kao odgovor na virusne infekcije ili razne sintetske i biološke tvari koje potiču njihovo izlučivanje. Utvrđene su tri glavne vrste interferona: alfa, beta i gama. Te tri glavne vrste same po sebi nisu homogene i mogu sadržavati nekoliko različitih molekularnih vrsta interferona. Poznato je više od 14 genetski različitih humanih alfa interferona. IntronA je klasificiran kao rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju na način da se vežu za specifične membranske receptore na površini stanice. Čini se da su ljudski interferonski receptori, izolirani iz humanih limfoblastoidnih (Daudi) stanica, izrazito asimetrični proteini. Selektivni su za humane, ali ne i mišje interferone, što ukazuje na postojanje specifičnosti za vrstu. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izlaganja humanim interferonima tipa 1.

Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju da, nakon što se veže za staničnu membranu, interferon pokreće složeni sljed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju umnožavanja virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotksičnosti limfocita za ciljne stanice. Pojedino ili sva navedena djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b pokazao je antiproliferativne učinke u istraživanjima u kojima su se koristile i životinjske i ljudske stanične kulture kao i presatci ljudskih tumora u životinja. Pokazao je značajno imunomodulacijsko djelovanje *in vitro*.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprečava novonastale virione da napuste stanicu.

#### Kronični hepatitis B

Postojeće kliničko iskustvo s bolesnicima koji primaju interferon alfa-2b tijekom 4 do 6 mjeseci ukazuje da liječenje može dovesti do nestanka HBV-DNK iz seruma. Primjećeno je poboljšanje histološkog nalaza jetre. U odraslih bolesnika u kojih je došlo do negativizacije HBeAg i HBV-DNK uočeno je značajno smanjenje pobola i smrtnosti.

Interferon alfa-2b (6 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 6 mjeseci) se davao djeci s kroničnim aktivnim hepatitism B. Zbog metodološkog se propusta nije mogla dokazati djelotvornost. Štoviše, djeca liječena interferonom alfa-2b imala su usporen rast, a opaženo je i nekoliko slučajeva depresije.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika koji primaju interferon u kombinaciji s ribavirinom, postignuta stopa trajnog terapijskog odgovora iznosi 47%. Bolju djelotvornost pokazala je kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (postignuta je stopa trajnog terapijskog odgovora od 61% u ispitivanju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uz ribavirin u dozi od > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom ispitivao se u 4 randomizirana klinička ispitivanja faze III sa 2552 bolesnika s kroničnim hepatitism C koji prethodno nisu liječeni interferonom. U ispitivanjima se usporedivala djelotvornost lijeka IntronA primijenjenog u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Djelotvornost se definirala kao trajan virološki odgovor 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 100 kopija/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji

nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

IntronA se primjenjivao u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom. Većina bolesnika u ovim kliničkim ispitivanjima primala je terapiju godinu dana. Svi su bolesnici bili praćeni još 6 mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se utvrdio trajan virološki odgovor. Udjeli trajnog virološkog odgovora u skupinama bolesnika liječenih godinu dana lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom (iz dva ispitivanja) prikazani su u **Tablici 3**.

Primjena lijeka IntronA zajedno s ribavirinom povećala je najmanje dvostruko djelotvornost lijeka IntronA u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Povećana stopa terapijskog odgovora na kombinaciju lijeka IntronA i ribavirina u odnosu na stopu terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom IntronA održan je u svim podskupinama ispitanih. Relativna korist od kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom osobito je značajna u podskupinama bolesnika koje je najteže liječiti (genotip 1 i veliko virusno opterećenje) (**Tablica 3**).

Stopa odgovora u ovim je ispitivanjima bila veća što je bila bolja suradljivost bolesnika. Bez obzira na genotip virusa, bolesnici koji su primali IntronA u kombinaciji s ribavirinom koji su primili  $\geq 80\%$  propisane terapije imali su veću stopu trajnog odgovora 6 mjeseci nakon jednogodišnjeg liječenja od kojih koji su primili  $< 80\%$  propisane terapije (56% u odnosu na 32% bolesnika u ispitivanju C/I98-580).

**Tablica 3** Stopa trajnog virološkog odgovora na liječenje lijekom IntronA i ribavirinom (jedna godina liječenja) prema genotipu i virusnom opterećenju

HCV genotip	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Svi genotipovi	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 $\leq 2$ milijuna kopija/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 $> 2$ milijuna kopija/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan)

I/R IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan)

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Općenito su u oba ispitivanja bolesnici koji su primali IntronA i ribavirin imali manju vjerojatnost za postizanje odgovora od onih koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavarin. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 4**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali pegilirani interferon alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan, ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj

težini) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 4.** Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u usporedbi s pegiliranim interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>			Ispitivanje 2 <sup>2</sup>		
	pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p-vrijednost <sup>a</sup>	pegilirani interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

mil.IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike ≥ 75 kg.

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

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

### Bolesnici s relapsom

Ukupno je 345 bolesnika s relapsom bolesti nakon primjene interferona alfa liječeno u dva klinička ispitivanja lijekom IntronA kao monoterapijom ili u kombinaciji s ribavirinom. U tih je bolesnika dodavanje ribavirina lijeku IntronA povećalo djelotvornost lijeka IntronA čak 10 puta u odnosu na monoterapiju u liječenju kroničnog hepatitisa C (48,6% u odnosu na 4,7%). Ovo povećanje djelotvornosti uključivalo je nestanak HCV-a iz seruma (< 100 kopija/ml prema PCR-u), poboljšanje upalnih promjena u jetri i normalizaciju ALT-a, a mjerena su potvrđila da je bilo održano 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

### Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti

U veliko ispitivanje uključeno je 1071 bolesnika nakon što su u prethodnom ispitivanju liječeni nepegiliranim interferonom alfa-2b ili nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, kako bi se ocijenila postojanost trajnog virološkog odgovora te utjecaj kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja završila su 462 bolesnika, a samo je 12 od 492 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjelo relaps tijekom ovog ispitivanja.

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 97%, uz 95%-tni interval pouzdanosti [95%, 99%].

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### Kronični hepatitis C u djece i adolescenata

U djece i adolescenata provedena su tri klinička ispitivanja: dva sa standardnim interferonom i ribavirinom i jedno s pegiliranim interferonom i ribavirinom. Za bolesnike koji su primali IntronA i ribavirin bilo je manje vjerojatno da će odgovoriti na liječenje nego bolesnici koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavirin.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja i primali su IntronA u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan plus ribavirin 15 mg/kg na dan godinu dana, nakon čega ih se pratilo još 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca, 78% s genotipom 1 virusa, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenog teškim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti iz ova dva multicentrična ispitivanja te mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Sažeti rezultati ispitivanja prikazani su u **Tablici 5.**

**Tablica 5.** Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni

	<b>IntronA 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan + ribavirin 15 mg/kg na dan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\* broj bolesnika (%)

<sup>a</sup> Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja standardnim interferonom u multicentričnim kliničkim ispitivanjima. Sedamdeset posto (68/97) svih uključenih ispitanih završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih bolesnika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajne studije praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitis C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugotrajnom uklanjanju virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitis C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### *Rezultati kliničkog ispitivanja provedenog s pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom*

U multicentričnom su ispitivanju djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivim HCV-RNK liječeni peginterferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup>

jedanput na tjedan i ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b i ribavirina (vidjeti dio 4.4 u Sažetu opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i ribavirin). Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 6**.

**Table 6.** Stope trajnog virološkog odgovora (n<sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitani n = 107

	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanih koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanih s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ( $\geq 600 000$  IU/ml) 48 tjedana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka IntronA ispitivana je u zdravih dobrovoljaca nakon jedne suputano primijenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> odnosno 10 milijuna IU, nakon intramuskularno primjenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> i nakon 30-minutne intravenske infuzije. Srednje koncentracije interferona u serumu nakon suputane i intramuskularne injekcije bile su slične. C<sub>max</sub> je postignut 3 do 12 sati nakon primjene niže doze, odnosno 6 do 8 sati nakon primjene više doze. Poluvrijeme eliminacije interferona nakon injekcije bilo je približno 2 do 3 sata nakon suputane, odnosno 6 do 7 sati nakon intramuskularne injekcije. Razine u serumu bile su ispod razine mjerljivosti 16 sati nakon suputane i 24 sata nakon intramuskularne primjene. Bioraspoloživost je bila veća od 100% i nakon suputane i nakon intramuskularne primjene.

Nakon intravenske primjene, razina interferona u serumu dostigla je vršne vrijednosti (135 do 273 IU/ml) do kraja infuzije, a zatim počela opadati nešto većom brzinom nego nakon suputane ili intramuskularne primjene lijeka, da bi postala nemjerljiva 4 sata nakon infuzije. Poluvrijeme eliminacije bilo je otprilike 2 sata.

Razine interferona u mokraći bile su ispod razine mjerljivosti nakon svakog od tri puta primjene.

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su primali IntronA u kliničkim ispitivanjima pod nadzorom tvrtke Schering-Plough. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika koji se razvijaju u sistemski liječenih bolesnika s karcinomom iznosi 2,9%, a u bolesnika s kroničnim hepatitisom 6,2%. Mjerljivi titar protutijela je nizak u gotovo svim slučajevima i u pravilu nije povezan s gubitkom odgovora na terapiju ili nekom drugom autoimunom pojmom. U bolesnika s hepatitisom nije zabilježen gubitak odgovora na terapiju koji bi bio povezan s niskim titrom protutijela.

### Djeca i adolescenti

Farmakokinetička svojstva nakon višestrukih doza IntronA injekcija i ribavirin kapsula u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C, u dobi između 5 i 16 godina, sažeta su u **Tablici 7**.

Farmakokinetike lijeka IntronA i ribavirina (normalizirane doze) slične su u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 7.</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza lijeka IntronA i ribavirin kapsula primjenjenih u djece ili adolescenata s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Ribavirin 15 mg/kg na dan podijeljeno u 2 doze (n=17)	IntronA 3 milijuna IU/m <sup>2</sup> triput na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Pravidan klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određen

\* AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) za ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) za IntronA

### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracije ribavirina u sjemenoj su tekućini približno dvostruko veće nego u serumu. Ipak, procjena sustavne izloženosti partnerice ribavirinu nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom pokazuje da je ona izuzetno mala u usporedbi s terapijskim koncentracijama ribavirina u plazmi.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iako se općenito smatra da su interferoni specifični za vrstu, provedena su istraživanja toksičnosti na životinjama. Injekcije humanog rekombinantnog interferona alfa-2b tijekom najviše tri mjeseca nisu pokazale toksičnost u miševa, štakora i zečeva. Svakodnevna primjena doza od  $20 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca cynomolgus majmunima nije uzrokovala značajnu toksičnost. Toksičnost je utvrđena u majmuna koji su primali dozu od  $100 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca.

U istraživanjima uporabe interferona u nečovjekolikih primata opaženi su poremećaji menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 4.4).

Rezultati istraživanja reprodukcije na životinjama pokazuju da rekombinantni interferon alfa-2b nije bio teratogen u štakora ni kunića, niti je nepovoljno utjecao na skotnost, razvoj fetusa i reproduktivnu sposobnost potomaka štakora koji su primali lijek. Pokazalo se da interferon alfa-2b ima abortivno djelovanje u *Macaca mulatta* (rezus majmuna) u dozi 90 odnosno 180 puta većoj od doze preporučene za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>. Pobačaji su zabilježeni u svim doznim skupinama (7,5 milijuna, 15 milijuna i 30 milijuna IU/kg), a njihova je incidencija bila statistički značajna u skupinama koje su primale srednju i visoku dozu (koje su odgovarale 90 odnosno 180 puta većim dozama od preporučenih za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>) u odnosu na kontrolne životinje. Poznato je da visoke doze drugih oblika interferona alfa i beta imaju dozi sukladne anovulatorne i abortivne učinke u rezus majmuna.

Istraživanja mutagenosti interferona alfa-2b nisu pokazala štetne učinke.

### IntronA s ribavirinom

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati pretkliničkih ispitivanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora kojima se davao ribavirin (vidjeti dio 5.3 i Sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol, ako se IntronA daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
m-krezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci.

Kako bi se olakšao transport, otopina se unutar roka valjanosti može prije primjene čuvati na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevnog razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevnog razdoblja, ne smije se vratiti u hladnjak na ponovno čuvanje i mora se baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,5 ml otopine (što odgovara 3 milijuna IU) sadržane u jednodoznoj bočici (staklo tipa I), s čepom (halobutilna guma) u (aluminijskom) "flip-off" zatvaraču, s (polipropilenskim) poklopcom.

IntronA je dostupan kao:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 1 štrcaljkom za injekciju od 1 ml, 1 iglom za injekciju i 1 tupferom za čišćenje
- pakiranje sa 6 boćica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba paziti da se odabere odgovarajući farmaceutski oblik i doza.

IntronA otopina za injekciju ili infuziju može se injicirati odmah nakon izvlačenja odgovarajuće doze iz boćice pomoću sterilne injekcijske štrcaljke.

Detaljne upute za supkutunu primjenu nalaze se u uputi o lijeku (vidjeti dio „Kako da si sami date injekciju lijeka IntronA“).

Priprema lijeka IntronA za intravensku infuziju: Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti boćica bilo koje veličine, međutim,

konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice(a), doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u PVC vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

**Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled IntronA otopine za injekciju ili infuziju, zbog moguće pojave vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Neiskorišten lijek nakon izvlačenja doze potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. ožujka 2000.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. ožujka 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 5 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica otopine za injekciju ili infuziju sadrži 5 milijuna IU rekombinantnog interferona alfa-2b, proizведенog na *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK, u 0,5 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Kronični hepatitis B

Liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism B koji imaju dokazanu replikaciju virusa hepatitisa B (prisutnost DNK virusa hepatitisa B (HBV-DNK) i antiga hepatitisa B (HBeAg)), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanu aktivnu upalu i/ili fibrozu jetre.

#### Kronični hepatitis C

Prije početka liječenja lijekom IntronA treba uzeti u obzir rezultate kliničkih ispitivanja u kojima je IntronA uspoređen s pegiliranim interferonom (vidjeti dio 5.1).

#### *Odrasli bolesnici*

IntronA je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji imaju povišene vrijednosti transaminaza bez dekompenzacije jetre i pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK) (vidjeti dio 4.4).

U ovoj je indikaciji IntronA najbolje primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescentata koji imaju kronični hepatitis C, nisu prethodno liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija doveo do zastopa u rastu koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

#### Leukemija vlasastih stanica

Liječenje bolesnika s leukemijom vlasastih stanica.

#### Kronična mijeloična leukemija

##### *Monoterapija*

Liječenje odraslih bolesnika s Philadelphia kromosomom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim nalazom bcrabl translokacije.

Kliničko iskustvo pokazuje da se u većine liječenih bolesnika može postići jači ili slabiji hematološki i citogenetski odgovor. Jaki citogenetski odgovor definiran je kao  $< 34\%$  Ph+ leukemičnih stanica u koštanoj srži, dok je slabiji odgovor definiran kao  $\geq 34\%$ , ali  $< 90\%$  Ph+ stanica u koštanoj srži.

#### *Kombinirana terapija*

Pokazalo se da kombinacija interferona alfa-2b i citarabina (Ara-C) primijenjena tijekom prvih 12 mjeseci liječenja značajno povećava stopu jakog citogenetskog odgovora i značajno produljuje ukupno trogodišnje preživljenje u odnosu na monoterapiju interferonom alfa-2b.

#### Multipli mijelom

Kao terapija održavanja u bolesnika koji su postigli objektivnu remisiju (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije.

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da terapija održavanja interferonom alfa-2b produljuje fazu platoa, međutim učinci na ukupno preživljenje još nisu konačno dokazani.

#### Folikularni limfom

Liječenje folikularnog limfoma s velikim tumorskim opterećenjem, kao dodatak odgovarajućoj kombiniranoj uvodnoj kemoterapiji, primjerice protokolu nalik na CHOP. Veliko tumorsko opterećenje definira se kao postojanje najmanje jednog od sljedećih nalaza: velika tumorska masa ( $> 7$  cm), zahvaćenost triju ili više limfnih čvorova (svaki  $> 3$  cm), sustavni simptomi (gubitak tjelesne težine  $> 10\%$ , pireksija  $> 38^{\circ}\text{C}$  dulje od 8 dana ili noćno znojenje), splenomegalija koja prelazi granicu pupka, opstrukcija važnih organa ili kompresijski sindrom, zahvaćenost orbite ili epiduralnih struktura, serozni izljev ili leukemija.

#### Karcinoid

Liječenje karcinoida s metastazama u limfnim čvorovima ili jetri i "karcinoidnim sindromom".

#### Maligni melanom

Kao adjuvantna terapija u bolesnika u kojih je tumor kirurški odstranjen, ali u kojih postoji velik rizik od ponovne sistemske pojave bolesti, npr. u bolesnika s primarnom ili rekurentnom (kliničkom ili patološkom) zahvaćenošću limfnih čvorova.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju takve bolesti.

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba odabrati odgovarajući farmaceutski oblik i dozu.

Ako se tijekom liječenja lijekom IntronA u bilo kojoj indikaciji razviju nuspojave, treba prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju dok se nuspojave ne povuku. Ako se nakon primjerene prilagodbe doze razvije trajna ili rekurentna nepodnošljivost ili dođe do progresije bolesti, treba obustaviti liječenje lijekom IntronA. Prema odluci liječnika, bolesnik si tijekom terapije održavanja može sam primjenjivati dozu lijeka supukutano.

#### Kronični hepatitis B

Preporučena doza kreće se u rasponu od 5 do 10 milijuna IU i daje se supukutano triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 4 do 6 mjeseci.

Primjenjenu dozu treba smanjiti za 50% u slučaju pojave hematoloških poremećaja (leukociti  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulociti  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liječenje se mora prekinuti u slučaju teške leukopenije ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), teške neutropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ili teške trombocitopenije ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Ako nema poboljšanja nalaza HBV-DNK u serumu nakon 3 do 4 mjeseca liječenja (najvećom podnošljivom dozom), treba obustaviti liječenje lijekom IntronA, što vrijedi za sve bolesnike.

## Kronični hepatitis C

### *Odrasli*

IntronA se odraslim bolesnicima daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan), bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom.

### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA se daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan) u kombinaciji s kapsulama ili oralnom otopinom ribavirina koje se uzimaju svakoga dana u dvije odvojene peroralne doze uz obrok (ujutro i navečer).

(Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin kapsule za dozu ribavirin kapsula i smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine < 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin oralna otopina).

### *Bolesnici s relapsom (odrasli)*

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 6 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom 6 mjeseci.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (odrasli)*

Djelotvornost lijeka IntronA pojačava se kada se daje u kombinaciji s ribavirinom. IntronA se treba primjenjivati samostalno uglavnom u bolesnika koji ne podnose ribavirin ili im je on kontraindiciran.

#### - IntronA u kombinaciji s ribavirinom

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 12 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom tijekom najmanje 6 mjeseci.

Liječenje treba nastaviti još 6 mjeseci (tj. ukupno 12 mjeseci) u bolesnika koji imaju negativan nalaz HCV-RNK nakon 6 mjeseci terapije, zaraženi su virusom genotipa 1 (što je utvrđeno iz uzorka uzetog prije početka liječenja) i imali su veliko virusno opterećenje prije početka liječenja.

Kod odluke o produljenju liječenja na 12 mjeseci moraju se uzeti u obzir drugi negativni prognostički faktori (dob iznad 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Bolesnici koji u kliničkim ispitivanjima nisu pokazali virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti) nakon 6 mjeseci liječenja, nisu razvili trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

#### - IntronA kao monoterapija

Optimalno trajanje liječenja samo lijekom IntronA još nije potpuno utvrđeno, no savjetuje se liječenje u trajanju između 12 i 18 mjeseci.

Preporučuje se liječiti bolesnike samo lijekom IntronA najmanje 3 do 4 mjeseca, nakon čega se mora odrediti status HCV-RNK. Liječenje treba nastaviti u bolesnika u kojih je nalaz HCV-RNK negativan.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (djeca i adolescenti)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka IntronA u kombinaciji s ribavirinom ispitivane su u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni zbog kroničnog hepatitisa C.

### Trajanje liječenja u djece i adolescenata

- Genotip 1: preporučeno trajanje liječenja je godinu dana. Bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor (negativna prediktivna vrijednost 96%). Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju IntronA/ribavirin ako im razina HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu razinu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.
- Genotipovi 2 ili 3: preporučeno trajanje liječenja je 24 tjedna.

### Leukemija vlasastih stanica

Preporučena doza je 2 milijuna IU/m<sup>2</sup> primjenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan) i za splenektomirane i za nesplenektomirane bolesnike. U većine bolesnika s leukemijom vlasastih stanica dolazi do normalizacije jedne ili više hematoloških varijabli unutar jednog do dva mjeseca liječenja lijekom IntronA. Za poboljšanje svih triju hematoloških varijabla (broj granulocita, broj trombocita i razina hemoglobina) može biti potrebno 6 mjeseci ili dulje. Ovaj se režim liječenja mora održati, osim u slučaju nagle progresije bolesti ili jakih znakova nepodnošenja lijeka.

### Kronična mijeloična leukemija

Preporučena doza lijeka IntronA je 4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> primjenjena supkutano svakoga dana. Neki su bolesnici imali koristi od svakodnevne supkutane primjene lijeka IntronA u dozi od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> zajedno s citarabinom (Ara-C) primjenjenim supkutano u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> svakodnevno tijekom 10 dana u mjesecu (do maksimalne dnevne doze od 40 mg). Kada je broj bijelih krvnih stanica pod kontrolom, treba primjeniti najveću podnošljivu dozu lijeka IntronA (4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan) kako bi se održala hematološka remisija.

Liječenje lijekom IntronA mora se obustaviti nakon 8 do 12 tjedana liječenja ako se nije postigla barem djelomična hematološka remisija ili klinički značajna citoreduksija.

### Multipli mijelom

#### *Terapija održavanja*

U bolesnika koji su u fazi platoa (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije, interferon alfa-2b može se primjeniti kao monoterapija, supkutano, u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan).

### Folikularni limfom

Interferon alfa-2b može se primjenjivati potkožno u dozi od 5 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 18 mjeseci kao adjuvantna terapija uz kemoterapiju. Savjetuje se primjena protokola poput CHOP, premda kliničko iskustvo postoji isključivo s primjenom CHVP protokola (kombinacija ciklofosfamida, doksurubicina, tenipozida i prednizolona).

### Karcinoid

Uobičajena doza je 5 milijuna IU (3 do 9 milijuna IU) primjenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan). Bolesnicima s uznapredovalom bolešću može biti potrebna dnevna doza od 5 milijuna IU. Liječenje se mora privremeno prekinuti tijekom i nakon operacije. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik reagira na interferon alfa-2b.

### Maligni melanom

Kao uvodna terapija interferon alfa-2b se primjenjuje intravenski u dozi od 20 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan, 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna. Izračunata doza interferona alfa-2b dodaje se u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) i primjenjuje u obliku 20-minutne infuzije (vidjeti dio 6.6). Kao terapija održavanja preporučuje se supkutana primjena doze od 10 milijuna IU/m<sup>2</sup> tri dana na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 48 tjedana.

Ako se tijekom liječenja interferonom alfa-2b razviju teške nuspojave, osobito ako broj granulocita padne na < 500/mm<sup>3</sup> ili se vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) povise na > 5 x iznad gornje granice normale, treba privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojava ne povuče. Ponovno liječenje interferonom alfa-2b mora se započeti 50% nižom dozom od prethodne. Ako se nepodnošenje lijeka održi i nakon prilagodbe doze ili ako broj granulocita padne na < 250/mm<sup>3</sup> ili ALT/AST porastu na > 10 x iznad gornje granice normale, liječenje interferonom alfa-2b mora se obustaviti.

Iako optimalna (minimalna) doza za postizanje potpune kliničke koristi nije poznata, bolesnici se moraju liječiti preporučenim dozama, uz opisano smanjenje doze zbog toksičnosti.

IntronA se može primijeniti pomoću staklenih ili plastičnih injekcijskih štrcaljki za jednokratnu primjenu.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška srčana bolest u anamnezi, primjerice nekontrolirano kongestivno zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, teške aritmije.
- Teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, uključujući ono prouzročeno metastazama.
- Epilepsija i/ili ugroženost funkcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (vidjeti dio 4.4).
- Konični hepatitis s dekompenziranom cirozom jetre.
- Konični hepatitis u bolesnika koji se liječe ili su se nedavno liječili imunosupresivima, osim kratkotrajnog prekida liječenja kortikosteroidima.
- Autoimuni hepatitis, autoimuna bolest u anamnezi, imunosuprimirani primatelji presatka.
- Postojeća bolest štitne žlijezde, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom.
- Kombinirana primjena lijeka IntronA i telbivudina.

##### Djeca i adolescenti

- Postojeća teška psihijatrijska bolest ili anamneza takve bolesti, osobito teška depresija, misli o samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva.

##### Liječenje u kombinaciji s ribavirinom

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s koničnim hepatitism C.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)

U nekim su bolesnika primijećeni teški učinci na središnji živčani sustav, osobito depresija, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom IntronA te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju). U bolesnika liječenih alfa interferonima opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarne poremećaje, maniju, konfuziju i promjene psihičkog stanja. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, odgovorni liječnik treba imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom IntronA te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

##### *Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima:*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje interferonom alfa-2b u odraslih bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon individualnog dijagnostičkog i terapijskog zbrinjavanja psihičkog poremećaja.

- Kontraindicirana je primjena interferona alfa-2b u djece i adolescentata s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici koji uživaju/zlorabe sredstva ovisnosti:*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uživaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe alfa interferonima. Ako se procijeni da je liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba

primjeniti interdisciplinarni pristup u procjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili pojave novog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

### **Djeca i adolescenti: rast i razvoj (kronični hepatitis C)**

Za vrijeme liječenja kombiniranim terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim) i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Dugoročniji podaci u djece liječene kombiniranim terapijom standardnim interferonom i ribavirinom također ukazuju na značajno usporenenje rasta (smanjenje za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta u odnosu na početnu vrijednost) u 21% djece (n=20), unatoč tome što je od liječenja prošlo više od 5 godina. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja.

#### *Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete:*

Očekivanu korist od liječenja treba pažljivo odvagnuti u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoj rasta koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi.
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostičke faktore odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugotrajnim učincima na spolno sazrijevanje.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Tijekom liječenja lijekom IntronA rijetko su zabilježene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija) na interferon alfa-2b. Razvije li se takva reakcija, prekinite davanje lijeka i uvedite odgovarajuću terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### *Neželjeni učinci uključujući produljeno vrijeme zgrušavanja krvi i poremećaje funkcije jetre*

Umjereni do teški neželjeni učinci mogu zahtijevati promjenu režima doziranja ili, u nekim slučajevima, prekid liječenja lijekom IntronA. IntronA povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom.

Liječenje lijekom IntronA treba prekinuti u bolesnika s kroničnim hepatitisom u kojih se produlji vrijeme zgrušavanja krvi jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Svakog bolesnika u kojeg dođe do poremećaja jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom IntronA mora se pomno nadzirati, a liječenje se mora prekinuti u slučaju pogoršanja znakova i simptoma.

U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

#### *Hipotenzija*

Tijekom liječenja lijekom IntronA ili u roku od dva dana nakon primjeka lijeka može nastupiti hipotenzija, koja može zahtijevati suportivno liječenje.

#### *Potreba za primjeronom hidracijom*

U bolesnika koji se liječe lijekom IntronA mora se održavati primjerena hidracija jer je u nekih bolesnika opažena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

#### *Pireksija*

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzroci uporne pireksije.

#### *Bolesnici s iscrpljujućim bolestima*

IntronA mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s iscrpljujućim bolestima, poput onih s anamnezom plućne bolesti (npr. kronična opstruktivna plućna bolest) ili onih sa šećernom bolešću

sklonih ketoacidozi. Potreban je oprez i u bolesnika s poremećajima koagulacije (npr. tromboflebitisom ili plućnom embolijom) ili teškom mijelosupresijom.

#### *Bolesti pluća*

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA. Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.5). U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome mora se napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora ponovo nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Iako su takva stanja prijavljena češće u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom alfa, prijavljena su i u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih nuspojava.

#### *Očne nuspojave*

U rijetkim su slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljene očne nuspojave (vidjeti dio 4.8), uključujući retinalna krvarenja, pamučaste eksudate, seroznu ablaciјu mrežnice te opstrukciju retinalne arterije ili vene. Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja.

Svakom bolesniku koji se žali na promjene oštine vida ili drugе oftalmološke simptome tijekom liječenja lijekom IntronA mora se odmah učiniti temeljni oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom IntronA preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka IntronA.

#### *Suženje svijesti, koma i encefalopatija*

U nekih bolesnika, obično starijih, liječenih većim dozama, zabilježeni su značajnije suženje svijesti i koma, uključujući i slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama lijeka IntronA nastupile konvulzije.

#### *Bolesnici s postojećim srčanim poremećajima*

Odrasle bolesnike s anamnezom kongestivnog zatajenja srca, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili postojećih poremećaja srčanog ritma kojima je potrebno liječenje lijekom IntronA mora se ponovo nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima i/ili uznapredovalim malignim tumorom preporučuje se snimiti elektrokardiograme prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom IntronA. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolesću u anamnezi.

#### *Hipertrigliceridemija*

Primjećene su, ponekad teške, hipertrigliceridemija i egzacerbracija hipertrigliceridemije. Stoga se preporučuje praćenje razine lipida.

#### *Bolesnici s psorijazom i sarkoidozom*

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje pogoršanje postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka IntronA u bolesnika s psorijazom ili sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

#### *Odbacivanje presatka bubrega i jetre*

Preliminarni podaci ukazuju da terapija interferonom alfa može biti povezana s većom stopom odbacivanja presatka bubrega. Prijavljeno je i odbacivanje presatka jetre.

### *Autoantitijela i autoimuni poremećaji*

Tijekom liječenja interferonima alfa prijavljen je razvoj autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizik i korist nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Kronični hepatitis C, Monoterapija (poremećaji štitne žlezde) i dio 4.8). U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj je sindrom granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

### Istodobna kemoterapija

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika od toksičnih učinaka (težinu i trajanje), koji mogu ugroziti život bolesnika ili dovesti do smrti kao posljedice istodobno primijenjenog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave koje mogu biti opasne po život ili dovesti do smrtnog ishoda uključuju mukozitis, dijareju, neutropenu, oštećenje funkcije bubrega i poremećaj ravnoteže elektrolita. S obzirom na rizik od povećane toksičnosti, doze lijeka IntronA i istodobno primijenjenih kemoterapeutika moraju se pažljivo prilagoditi (vidjeti dio 4.5). Kada se IntronA primjenjuje s hidroksigurejom, može se povećati učestalost i težina kožnog vaskulitisa.

### Kronični hepatitis C

#### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Svim bolesnicima uključenima u klinička ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključenja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 i 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Treba proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

### *Monoterapija*

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni lijekom IntronA zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitne žlezde, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao IntronA ukupno je 2,8% bolesnika razvilo poremećaje funkcije štitne žlezde. Poremećaji su regulirani konvencionalnom terapijom za poremećaje štitne žlezde. Nije poznat mehanizam kojim IntronA može mijenjati status štitne žlezde. Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom IntronA moraju se izmjeriti razine hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH) u serumu. Svaki utvrđeni poremećaj štitne žlezde mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Ako bolesnik tijekom primjene lijeka IntronA razvije simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitne žlezde, mora se odrediti razina TSH-a. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde liječenje lijekom IntronA može se nastaviti samo ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Prekidom primjene lijeka IntronA nije se popravila funkcija štitne žlezde poremećena tijekom liječenja (vidjeti i Dodatno praćenje rada štitnjače specifično za djecu i adolescente).

### *Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente*

U približno 12% djece liječene kombiniranom terapijom interferonom alfa-2b i ribavirinom došlo je do povišenja vrijednosti hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH). Dodatnih 4% imalo je prolazno sniženje vrijednosti TSH ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom IntronA mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaka nepravilnost funkcije štitne žlezde koja se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Primjećen je poremećaj rada štitne žlezde za vrijeme liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde potrebno je procijeniti status štitne žlezde u bolesnika i liječiti ga sukladno kliničkom stanju. Djecu i adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitne žlezde (npr. TSH).

### *Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se IntronA i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnici liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom i zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om s uznapredovanom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje interferona alfa, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

### *Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om*

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitism B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

### *Bolesti zuba i parodonta*

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom. Bolesnici moraju temeljito prati zube dva puta na dan i redovito obavljati pregledе zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

### Laboratorijske pretrage

Standardne hematološke i biokemijske pretrage krvi (kompletna i diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, jetreni enzimi, serumski proteini, serumski bilirubin i serumski kreatinin) moraju se provesti u svih bolesnika prije početka i povremeno tijekom sustavnog liječenja lijekom IntronA.

Tijekom liječenja hepatitisa B ili C preporučeni raspored provođenja pretraga je u 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tjednu te nakon toga svaki drugi mjesec sve dok traje liječenje. Ako se razina ALT-a tijekom liječenja lijekom IntronA povisi 2 ili više puta iznad početne vrijednosti, liječenje lijekom IntronA smije se nastaviti samo ako nema znakova i simptoma oštećenja jetre. Dok je ALT povišen, sljedeći se pokazatelji jetrene funkcije moraju pratiti svaka dva tjedna: ALT, protrombinsko vrijeme, alkalna fosfataza, albumin i bilirubin.

U bolesnika koji se liječe od malignog melanoma jetrena funkcija, broj leukocita i diferencijalna krvna slika moraju se pratiti svaki tjedan tijekom uvodne faze liječenja i jednom mjesечно tijekom faze održavanja.

### Učinak na plodnost

Interferon može umanjiti plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka IntronA

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primjenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Narkotici, hypnotici i sedativi moraju se primjenjivati uz oprez kada se koriste istodobno s lijekom IntronA.

Interakcije između lijeka IntronA i drugih lijekova nisu u potpunosti ispitane. Oprez je nužan kada se IntronA primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju potencijalno mijelosupresivno djelovanje.

Interferoni mogu utjecati na oksidativne metaboličke procese. To se mora uzeti u obzir tijekom istodobne primjene lijekova koji se metaboliziraju tim putem, poput ksantinskih derivata, teofilina ili aminofilina. Tijekom istodobne terapije ksantinskim lijekovima mora se pratiti razina teofilina u serumu i po potrebi prilagoditi doza lijeka.

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika toksičnih učinaka (težinu i trajanje) (vidjeti dio 4.4).

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Kliničko ispitivanje u kojem se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim suputano u dozi od 180 mikrograma jedanput na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u Sažetku opisa svojstava lijeka za telbividin). Nadalje, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kontraindicirana kombinacija lijeka IntronA s telbividinom (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja. U žena liječenih humanim leukocitnim interferonom prijavljene su niže koncentracije estradiola i progesterona u serumu.

IntronA mora se primjenjivati uz oprez u plodnih muškaraca.

### Kombinirana terapija s ribavirinom

Ribavirin uzrokuje ozbiljne porođajne anomalije kad se primjenjuje u trudnoći. Potreban je iznimani oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude nije poznat. IntronA se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Liječenje ribavirinom kontraindicirano je u trudnica.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućeg razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba upozoriti da za vrijeme liječenja lijekom IntronA mogu osjetiti umor, somnolenciju ili konfuziju te im se stoga preporučuje izbjegavanje upravljanja motornim vozilima ili rukovanje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin radi podataka o nuspojavama povezanim s uzimanjem ribavirina.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u velikom broju indikacija i u širokom rasponu doza (od 6 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju leukemije vlasastih stanica do 100 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju melanoma), najčešće prijavljene nuspojave bile su pireksija, umor, glavobolja i mialgija. Pireksija i umor često su se povlačili u roku od 72 sata nakon prekida ili završetka liječenja.

### Odrasli

U kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji oboljeloj od hepatitisa C bolesnici su godinu dana liječeni lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Svi su bolesnici u ovim ispitivanjima primali 3 milijuna IU lijeka IntronA triput na tjedan. U **Tablici 1** prikazana je učestalost bolesnika koji su prijavili nuspojave (povezane s liječenjem) u kliničkim ispitivanjima jednogodišnjeg liječenja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Intenzitet nuspojava obično je bio blag do umjeren. Nuspojave prikazane u **Tablici 1** temelje se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1.** Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka IntronA, u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom

Organski sustav	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	faringitis*, virusna infekcija*
često:	bronhitis, sinusitis, herpes simplex (rezistentni), rinitis
manje često:	bakterijska infekcija
rijetko:	upala pluća <sup>§</sup> , sepsa
nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om i HBV-om

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	leukopenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo rijetko:	sarkoidoza, egzacerbacija sarkoidoze
nepoznato:	sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, reumatoидni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urticariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaksu <sup>§</sup>
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza <sup>§</sup> , hipertireoza <sup>§</sup>
vrlo rijetko:	šećerna bolest, pogoršanje šećerne bolesti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija
često:	hipokalcijemija, dehidracija, hiperuricemija, žed
vrlo rijetko:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	depresija, nesanica, anksioznost, emocionalna labilnost*, agitiranost, nervoza
često:	konfuzija, poremećaj spavanja, oslabljen libido
rijetko:	misli o samoubojstvu
vrlo rijetko:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, agresivno ponašanje (ponekad usmjeren protiv drugih), psihoza uključujući halucinacije
nepoznato:	homicidne misli, promjena psihičkog stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarni poremećaji
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	omaglica, glavobolja, poremećaj koncentracije, suha usta
često:	tremor, parestezija, hipoestezija, migrena, crvenilo uz osjećaj vrućine, somnolencija, poremećaj osjeta okusa
manje često:	periferna neuropatija
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, konvulzije, narušena svijest, encefalopatija
nepoznato:	mononeuropatije, koma <sup>§</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	
vrlo često:	zamagljen vid
često:	konjunktivitis, poremećaj vida, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku
rijetko:	retinalno krvarenje <sup>§</sup> , retinopatija (uključujući makularni edem), opstrukcija retinalne arterije ili vene <sup>§</sup> , optički neuritis, edem papile, gubitak oštine vida ili vidnog polja, pamučasta krvarenja u mrežnici <sup>§</sup>
nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, tinitus
vrlo rijetko:	gubitak slухa, poremećaj slухa
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	perikarditis
rijetko:	kardiomiopatija
vrlo rijetko:	infarkt miokarda, srčana ishemija
nepoznato:	kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev, aritmija

<b>Krvožilni poremećaji</b> često: vrlo rijetko:	hipertenzija periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	dispneja*, kašalj* epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija nosa, rinoreja, neproduktivan kašalj plućni infiltrati <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup> plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	mučnina/povraćanje, bol u abdomenu, dijarea, stomatitis, dispepsija ulcerativni stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, glositis, gingivitis, konstipacija, mekana stolica pankreatitis, ishemski kolitis, ulcerativni kolitis, krvarenje iz desni poremećaji parodonta (nespecificirani), poremećaji zuba (nespecificirani) <sup>§</sup> , pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> često: vrlo rijetko:	hepatomegalija hepatotoksičnost (uključujući fatalnu)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip*, pojačano znojenje psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće) <sup>§</sup> , makulopapularni osip, eritematozni osip, ekcem, eritem, poremećaj kože Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	mialgija, artralgija, mišićno-koštana bol artritis rabdomioliza, miozitis, grčevi u nogama, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često: vrlo rijetko:	učestalo mokrenje zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	amenoreja, bol u dojkama, dismenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije*, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bol u grudnom košu, malaksalost bol na mjestu injekcije nekroza na mjestu injekcije, edem lica
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte samo u monoterapiji lijekom IntronA

<sup>§</sup> Vidjeti dio 4.4

<sup>#</sup> Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

Navedene nuspojave također su prijavljene i kada se IntronA primjenjivao kao monoterapija.

Nuspojave opažene tijekom liječenja hepatitisa C odgovaraju onima koje su prijavljene pri primjeni lijeka IntronA u drugim indikacijama, uz očekivano povećanje incidencije vezano uz dozu. Na primjer, u ispitivanju adjuvantnog liječenja bolesnika s melanomom visokim dozama lijeka IntronA incidencija umora, pireksije, mijalgije, neutropenije/anemije, anoreksije, mučnine i povraćanja, proljeva, zimice, simptoma nalik gripi, depresije, alopecije, promjene osjeta okusa i omaglice bila je veća nego u ispitivanjima liječenja hepatitisa C. Ozbiljnost nuspojava također se povećavala kod primjene visokih doza (66% bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 prema SZO klasifikaciji, a 14% bolesnika nuspojave stupnja 4) u odnosu na obično blagi do umjereni intenzitet nuspojava kod liječenja nižim dozama. Nuspojave su se obično kontrolirale prilagodbom doze.

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih nuspojava, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Kod primjene alfa interferona prijavljen je velik broj različitih autoimunih poremećaja i poremećaja posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitne žlezde, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombotičku trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis, neuropatijske uključujući mononeuropatijske (vidjeti i dio 4.4).

Klinički značajna odstupanja laboratorijskih nalaza, najčešće pri dozama većim od 10 milijuna IU na dan, uključuju smanjenje broja granulocita i leukocita; snizenje razine hemoglobina i broja trombocita; povećanje razine alkalne fosfataze, LDH-a, serumskog kreatinina i ureje u serumu. Prijavljena je umjerena i obično reverzibilna pancitopenija. Povećanje razine ALT-a/AST-a (SGPT/SGOT) u serumu zabilježeno je kao odstupanje u nekim ispitivanima koji nisu imali hepatitis kao i u nekim bolesnika s kroničnim hepatitismom B, što se podudaralo s nestankom virusne DNKp.

### Djeca i adolescenti

#### *Kronični hepatitis C - kombinirana terapija s ribavirinom*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenta (3 do 16 godina) 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Općenito je profil nuspojava koje su zabilježene na malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenta bio sličan onome u odraslih, premda postoji problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djece su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentil). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za > 15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za > 30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primjećen je zastoj u rastu koji je u nekim bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece prepubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, misli o samoubojstvu ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeца и adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Dodatno, promjene na mjestu davanja injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i

adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Nuspojave navedene u **Tablici 2** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 2.</b> Nuspojave prijavljene vrlo često i često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b> vrlo često: često:	virusna infekcija, faringitis gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, otitis media, apses zuba, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b> često:	novotvorina (nespecificirana)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> vrlo često: često:	anemija, neutropenija trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b> vrlo često: često:	hipotireoza <sup>§</sup> hipertireoza <sup>§</sup> , virilizacija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> vrlo često: često:	anoreksija hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperuricemija, pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	depresija, emocionalna labilnost, nesanica misli o samoubojstvu, agresivno ponašanje, konfuzija, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnabulizam, anksioznost, nervozna, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	glavobolja, omaglica hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, poremećaj koncentracije, somnolencija
<b>Poremećaji oka</b> često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
<b>Krvožilni poremećaji</b> često:	crvenilo uz osjećaj vrućine, bljedilo
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosne sluznice, rinoreja, kihanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često:	dijarea, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ulceracija usne šupljine, ulcerativni stomatitis, stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, poremećaj probavnog sustava, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> često:	poremećaj jetrene funkcije

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često:	alopecija, osip fotosenzitivna reakcija, makulopapularni osip, ekcem, akne, poremećaj kože, promjene na noktima, promjene boje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često:	enureza, poremećaj mokrenja, inkontinencija mokraće
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	<u>žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine <u>muškarci</u> : bol u testisima
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , malaksalost, razdražljivost bol u grudnom košu, astenija, edem, bol na mjestu injekcije
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob) <sup>§</sup>
<b>Ozljede i trovanja</b> često:	laceracije kože

<sup>§</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

#### 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja koji bi imali akutne kliničke manifestacije. Međutim, kao i kod svake farmakološki djelatne tvari, indicirano je simptomatsko liječenje uz često praćenje vitalnih znakova i poman nadzor bolesnika.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: interferon alfa-2b, ATK oznaka: L03A B05

IntronA je sterilan, stabilan pripravak visoko pročišćenog interferona alfa-2b proizvedenog tehnikama rekombinantne DNK. Rekombinantni interferon alfa-2b je protein topiv u vodi, molekularne težine od oko 19 300 daltona. Dobiva se iz klena *E. coli* koji nosi genetičkim inženjeringom stvoren hibridni plazmid s genom za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

Aktivnost lijeka IntronA izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), s time da 1 mg proteina rekombinantnog interferona alfa-2b odgovara  $2,6 \times 10^8$  IU. Internacionalne jedinice određuju se

usporedbom aktivnosti rekombinantnog interferona alfa-2b s aktivnošću internacionalnog referentnog pripravka humanog leukocitnog interferona koji je odredila Svjetska zdravstvena organizacija.

Interferoni su skupina malih proteinskih molekula molekularne težine od oko 15 000 do 21 000 daltona. Stanice ih proizvode i izlučuju kao odgovor na virusne infekcije ili razne sintetske i biološke tvari koje potiču njihovo izlučivanje. Utvrđene su tri glavne vrste interferona: alfa, beta i gama. Te tri glavne vrste same po sebi nisu homogene i mogu sadržavati nekoliko različitih molekularnih vrsta interferona. Poznato je više od 14 genetski različitih humanih alfa interferona. IntronA je klasificiran kao rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju na način da se vežu za specifične membranske receptore na površini stanice. Čini se da su ljudski interferonski receptori, izolirani iz humanih limfoblastoidnih (Daudi) stanica, izrazito asimetrični proteini. Selektivni su za humane, ali ne i mišje interferone, što ukazuje na postojanje specifičnosti za vrstu. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izlaganja humanim interferonima tipa 1.

Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju da, nakon što se veže za staničnu membranu, interferon pokreće složeni slijed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju umnožavanja virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotksičnosti limfocita za ciljne stanice. Pojedino ili sva navedena djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b pokazao je antiproliferativne učinke u istraživanjima u kojima su se koristile i životinjske i ljudske stanične kulture kao i presatci ljudskih tumora u životinja. Pokazao je značajno imunomodulacijsko djelovanje *in vitro*.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprečava novonastale virione da napuste stanicu.

#### Kronični hepatitis B

Postojeće kliničko iskustvo s bolesnicima koji primaju interferon alfa-2b tijekom 4 do 6 mjeseci ukazuje da liječenje može dovesti do nestanka HBV-DNK iz seruma. Primjećeno je poboljšanje histološkog nalaza jetre. U odraslih bolesnika u kojih je došlo do negativizacije HBeAg i HBV-DNK uočeno je značajno smanjenje pobola i smrtnosti.

Interferon alfa-2b (6 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 6 mjeseci) se davao djeci s kroničnim aktivnim hepatitism B. Zbog metodološkog se propusta nije mogla dokazati djelotvornost. Štoviše, djeca liječena interferonom alfa-2b imala su usporen rast, a opaženo je i nekoliko slučajeva depresije.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika koji primaju interferon u kombinaciji s ribavirinom, postignuta stopa trajnog terapijskog odgovora iznosi 47%. Bolju djelotvornost pokazala je kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (postignuta je stopa trajnog terapijskog odgovora od 61% u ispitivanju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uz ribavirin u dozi od > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom ispitivao se u 4 randomizirana klinička ispitivanja faze III sa 2552 bolesnika s kroničnim hepatitism C koji prethodno nisu liječeni interferonom. U ispitivanjima se uspoređivala djelotvornost lijeka IntronA primijenjenog u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Djelotvornost se definirala kao trajan virološki odgovor 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 100 kopija/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji

nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

IntronA se primjenjivao u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom. Većina bolesnika u ovim kliničkim ispitivanjima primala je terapiju godinu dana. Svi su bolesnici bili praćeni još 6 mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se utvrdio trajan virološki odgovor. Udjeli trajnog virološkog odgovora u skupinama bolesnika liječenih godinu dana lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom (iz dva ispitivanja) prikazani su u **Tablici 3**.

Primjena lijeka IntronA zajedno s ribavirinom povećala je najmanje dvostruko djelotvornost lijeka IntronA u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Povećana stopa terapijskog odgovora na kombinaciju lijeka IntronA i ribavirina u odnosu na stopu terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom IntronA održan je u svim podskupinama ispitanih. Relativna korist od kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom osobito je značajna u podskupinama bolesnika koje je najteže liječiti (genotip 1 i veliko virusno opterećenje) (**Tablica 3**).

Stopa odgovora u ovim je ispitivanjima bila veća što je bila bolja suradljivost bolesnika. Bez obzira na genotip virusa, bolesnici koji su primali IntronA u kombinaciji s ribavirinom koji su primili  $\geq 80\%$  propisane terapije imali su veću stopu trajnog odgovora 6 mjeseci nakon jednogodišnjeg liječenja od kojih koji su primili  $< 80\%$  propisane terapije (56% u odnosu na 32% bolesnika u ispitivanju C/I98-580).

<b>Tablica 3</b> Stopa trajnog virološkog odgovora na liječenje lijekom IntronA i ribavirinom (jedna godina liječenja) prema genotipu i virusnom opterećenju			
HCV genotip	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Svi genotipovi	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 $\leq 2$ milijuna kopija/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 $> 2$ milijuna kopija/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan)

I/R IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan)

#### *Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Općenito su u oba ispitivanja bolesnici koji su primali IntronA i ribavirin imali manju vjerojatnost za postizanje odgovora od onih koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavarin. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 4**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali pegilirani interferon alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan, ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj

težini) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 4.** Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u usporedbi s pegiliranim interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>			Ispitivanje 2 <sup>2</sup>		
	pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p-vrijednost <sup>a</sup>	pegilirani interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

mil.IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike ≥ 75 kg.

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

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

#### *Bolesnici s relapsom*

Ukupno je 345 bolesnika s relapsom bolesti nakon primjene interferona alfa liječeno u dva klinička ispitivanja lijekom IntronA kao monoterapijom ili u kombinaciji s ribavirinom. U tih je bolesnika dodavanje ribavirina lijeku IntronA povećalo djelotvornost lijeka IntronA čak 10 puta u odnosu na monoterapiju u liječenju kroničnog hepatitisa C (48,6% u odnosu na 4,7%). Ovo povećanje djelotvornosti uključivalo je nestanak HCV-a iz seruma (< 100 kopija/ml prema PCR-u), poboljšanje upalnih promjena u jetri i normalizaciju ALT-a, a mjerena su potvrđila da je bilo održano 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

#### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U veliko ispitivanje uključeno je 1071 bolesnika nakon što su u prethodnom ispitivanju liječeni nepegiliranim interferonom alfa-2b ili nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, kako bi se ocijenila postojanost trajnog virološkog odgovora te utjecaj kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja završila su 462 bolesnika, a samo je 12 od 492 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjelo relaps tijekom ovog ispitivanja.

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 97%, uz 95%-tni interval pouzdanosti [95%, 99%].

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### Kronični hepatitis C u djece i adolescenata

U djece i adolescenata provedena su tri klinička ispitivanja: dva sa standardnim interferonom i ribavirinom i jedno s pegiliranim interferonom i ribavirinom. Za bolesnike koji su primali IntronA i ribavirin bilo je manje vjerojatno da će odgovoriti na liječenje nego bolesnici koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavirin.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja i primali su IntronA u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan plus ribavirin 15 mg/kg na dan godinu dana, nakon čega ih se pratilo još 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca, 78% s genotipom 1 virusa, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenog teškim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti iz ova dva multicentrična ispitivanja te mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Sažeti rezultati ispitivanja prikazani su u **Tablici 5.**

**Tablica 5.** Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni

	<b>IntronA 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan + ribavirin 15 mg/kg na dan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\* broj bolesnika (%)

<sup>a</sup> Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja standardnim interferonom u multicentričnim kliničkim ispitivanjima. Sedamdeset posto (68/97) svih uključenih ispitanih završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih bolesnika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajne studije praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitis C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugotrajnom uklanjanju virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitis C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### *Rezultati kliničkog ispitivanja provedenog s pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom*

U multicentričnom su ispitivanju djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivim HCV-RNK liječeni peginterferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup>

jedanput na tjedan i ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b i ribavirina (vidjeti dio 4.4 u Sažetu opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i ribavirin). Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 6**.

**Table 6.** Stope trajnog virološkog odgovora (n<sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitani n = 107

	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanih koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanih s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ( $\geq 600 000$  IU/ml) 48 tjedana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka IntronA ispitivana je u zdravih dobrovoljaca nakon jedne suputano primijenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> odnosno 10 milijuna IU, nakon intramuskularno primjenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> i nakon 30-minutne intravenske infuzije. Srednje koncentracije interferona u serumu nakon suputane i intramuskularne injekcije bile su slične. C<sub>max</sub> je postignut 3 do 12 sati nakon primjene niže doze, odnosno 6 do 8 sati nakon primjene više doze. Poluvrijeme eliminacije interferona nakon injekcije bilo je približno 2 do 3 sata nakon suputane, odnosno 6 do 7 sati nakon intramuskularne injekcije. Razine u serumu bile su ispod razine mjerljivosti 16 sati nakon suputane i 24 sata nakon intramuskularne primjene. Bioraspoloživost je bila veća od 100% i nakon suputane i nakon intramuskularne primjene.

Nakon intravenske primjene, razina interferona u serumu dospila je vršne vrijednosti (135 do 273 IU/ml) do kraja infuzije, a zatim počela opadati nešto većom brzinom nego nakon suputane ili intramuskularne primjene lijeka, da bi postala nemjerljiva 4 sata nakon infuzije. Poluvrijeme eliminacije bilo je otprilike 2 sata.

Razine interferona u mokraći bile su ispod razine mjerljivosti nakon svakog od tri puta primjene.

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su primali IntronA u kliničkim ispitivanjima pod nadzorom tvrtke Schering-Plough. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika koji se razvijaju u sistemski liječenih bolesnika s karcinomom iznosi 2,9%, a u bolesnika s kroničnim hepatitisom 6,2%. Mjerljivi titar protutijela je nizak u gotovo svim slučajevima i u pravilu nije povezan s gubitkom odgovora na terapiju ili nekom drugom autoimunom pojmom. U bolesnika s hepatitisom nije zabilježen gubitak odgovora na terapiju koji bi bio povezan s niskim titrom protutijela.

### Djeca i adolescenti

Farmakokinetička svojstva nakon višestrukih doza IntronA injekcija i ribavirin kapsula u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C, u dobi između 5 i 16 godina, sažeta su u **Tablici 7**.

Farmakokinetike lijeka IntronA i ribavirina (normalizirane doze) slične su u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 7.</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza lijeka IntronA i ribavirin kapsula primjenjenih u djece ili adolescenata s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Ribavirin 15 mg/kg na dan podijeljeno u 2 doze (n=17)	IntronA 3 milijuna IU/m <sup>2</sup> triput na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Pravidan klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određen

\* AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) za ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) za IntronA

### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracije ribavirina u sjemenoj su tekućini približno dvostruko veće nego u serumu. Ipak, procjena sustavne izloženosti partnerice ribavirinu nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom pokazuje da je ona izuzetno mala u usporedbi s terapijskim koncentracijama ribavirina u plazmi.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iako se općenito smatra da su interferoni specifični za vrstu, provedena su istraživanja toksičnosti na životinjama. Injekcije humanog rekombinantnog interferona alfa-2b tijekom najviše tri mjeseca nisu pokazale toksičnost u miševa, štakora i zečeva. Svakodnevna primjena doza od  $20 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca cynomolgus majmunima nije uzrokovala značajnu toksičnost. Toksičnost je utvrđena u majmuna koji su primali dozu od  $100 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca.

U istraživanjima uporabe interferona u nečovjekolikih primata opaženi su poremećaji menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 4.4).

Rezultati istraživanja reprodukcije na životinjama pokazuju da rekombinantni interferon alfa-2b nije bio teratogen u štakora ni kunića, niti je nepovoljno utjecao na skotnost, razvoj fetusa i reproduktivnu sposobnost potomaka štakora koji su primali lijek. Pokazalo se da interferon alfa-2b ima abortivno djelovanje u *Macaca mulatta* (rezus majmuna) u dozi 90 odnosno 180 puta većoj od doze preporučene za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>. Pobačaji su zabilježeni u svim doznim skupinama (7,5 milijuna, 15 milijuna i 30 milijuna IU/kg), a njihova je incidencija bila statistički značajna u skupinama koje su primale srednju i visoku dozu (koje su odgovarale 90 odnosno 180 puta većim dozama od preporučenih za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>) u odnosu na kontrolne životinje. Poznato je da visoke doze drugih oblika interferona alfa i beta imaju dozi sukladne anovulatorne i abortivne učinke u rezus majmuna.

Istraživanja mutagenosti interferona alfa-2b nisu pokazala štetne učinke.

### IntronA s ribavirinom

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati pretkliničkih ispitivanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora kojima se davao ribavirin (vidjeti dio 5.3 i Sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol, ako se IntronA daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
m-krezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci.

Kako bi se olakšao transport, otopina se unutar roka valjanosti može prije primjene čuvati na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevnog razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevnog razdoblja, ne smije se vratiti u hladnjak na ponovno čuvanje i mora se baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,5 ml otopine (što odgovara 5 milijuna IU) sadržane u jednodoznoj bočici (staklo tipa I), s čepom (halobutilna guma) u (aluminijskom) "flip-off" zatvaraču, s (polipropilenskim) poklopcom.

IntronA je dostupan kao:

- pakiranje sa 1 boćicom.
- pakiranje sa 1 boćicom, 1 štrcaljkom za injekciju od 1 ml, 1 iglom za injekciju i 1 tupferom za čišćenje
- pakiranje sa 6 boćica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba paziti da se odabere odgovarajući farmaceutski oblik i doza.

IntronA otopina za injekciju ili infuziju može se injicirati odmah nakon izvlačenja odgovarajuće doze iz boćice pomoću sterilne injekcijske štrcaljke.

Detaljne upute za supkutunu primjenu nalaze se u uputi o lijeku (vidjeti dio „Kako da si sami date injekciju lijeka IntronA“).

Priprema lijeka IntronA za intravensku infuziju: Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti boćica bilo koje veličine, međutim,

konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice(a), doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u PVC vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

**Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled IntronA otopine za injekciju ili infuziju, zbog moguće pojave vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Neiskorišten lijek nakon izvlačenja doze potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. ožujka 2000.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. ožujka 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 10 milijuna IU/ml otopina za injekciju ili infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica otopine za injekciju ili infuziju sadrži 10 milijuna IU rekombinantnog interferona alfa-2b, proizvedenog na *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK, u 1 ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Kronični hepatitis B

Liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism B koji imaju dokazanu replikaciju virusa hepatitisa B (prisutnost DNK virusa hepatitisa B (HBV-DNK) i antiga hepatitisa B (HBeAg)), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanu aktivnu upalu i/ili fibrozu jetre.

#### Kronični hepatitis C

Prije početka liječenja lijekom IntronA treba uzeti u obzir rezultate kliničkih ispitivanja u kojima je IntronA uspoređen s pegiliranim interferonom (vidjeti dio 5.1).

#### *Odrasli bolesnici*

IntronA je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji imaju povišene vrijednosti transaminaza bez dekompenzacije jetre i pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK) (vidjeti dio 4.4).

U ovoj je indikaciji IntronA najbolje primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescentata koji imaju kronični hepatitis C, nisu prethodno liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija doveo do zastopa u rastu koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

#### Leukemija vlasastih stanica

Liječenje bolesnika s leukemijom vlasastih stanica.

#### Kronična mijeloična leukemija

##### *Monoterapija*

Liječenje odraslih bolesnika s Philadelphia kromosomom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim nalazom bcrabl translokacije.

Kliničko iskustvo pokazuje da se u većine liječenih bolesnika može postići jači ili slabiji hematološki i citogenetski odgovor. Jaki citogenetski odgovor definiran je kao  $< 34\%$  Ph+ leukemičnih stanica u koštanoj srži, dok je slabiji odgovor definiran kao  $\geq 34\%$ , ali  $< 90\%$  Ph+ stanica u koštanoj srži.

#### *Kombinirana terapija*

Pokazalo se da kombinacija interferona alfa-2b i citarabina (Ara-C) primijenjena tijekom prvih 12 mjeseci liječenja značajno povećava stopu jakog citogenetskog odgovora i značajno produljuje ukupno trogodišnje preživljenje u odnosu na monoterapiju interferonom alfa-2b.

#### Multipli mijelom

Kao terapija održavanja u bolesnika koji su postigli objektivnu remisiju (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije.

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da terapija održavanja interferonom alfa-2b produljuje fazu platoa, međutim učinci na ukupno preživljenje još nisu konačno dokazani.

#### Folikularni limfom

Liječenje folikularnog limfoma s velikim tumorskim opterećenjem, kao dodatak odgovarajućoj kombiniranoj uvodnoj kemoterapiji, primjerice protokolu nalik na CHOP. Veliko tumorsko opterećenje definira se kao postojanje najmanje jednog od sljedećih nalaza: velika tumorska masa ( $> 7$  cm), zahvaćenost triju ili više limfnih čvorova (svaki  $> 3$  cm), sustavni simptomi (gubitak tjelesne težine  $> 10\%$ , pireksija  $> 38^\circ\text{C}$  dulje od 8 dana ili noćno znojenje), splenomegalija koja prelazi granicu pupka, opstrukcija važnih organa ili kompresijski sindrom, zahvaćenost orbite ili epiduralnih struktura, serozni izljev ili leukemija.

#### Karcinoid

Liječenje karcinoida s metastazama u limfnim čvorovima ili jetri i "karcinoidnim sindromom".

#### Maligni melanom

Kao adjuvantna terapija u bolesnika u kojih je tumor kirurški odstranjen, ali u kojih postoji velik rizik od ponovne sistemske pojave bolesti, npr. u bolesnika s primarnom ili rekurentnom (kliničkom ili patološkom) zahvaćenošću limfnih čvorova.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju takve bolesti.

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba odabrati odgovarajući farmaceutski oblik i dozu.

Ako se tijekom liječenja lijekom IntronA u bilo kojoj indikaciji razviju nuspojave, treba prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju dok se nuspojave ne povuku. Ako se nakon primjerene prilagodbe doze razvije trajna ili rekurentna nepodnošljivost ili dođe do progresije bolesti, treba obustaviti liječenje lijekom IntronA. Prema odluci liječnika, bolesnik si tijekom terapije održavanja može sam primjenjivati dozu lijeka supukutano.

#### Kronični hepatitis B

Preporučena doza kreće se u rasponu od 5 do 10 milijuna IU i daje se supukutano triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 4 do 6 mjeseci.

Primjenjenu dozu treba smanjiti za 50% u slučaju pojave hematoloških poremećaja (leukociti  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulociti  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liječenje se mora prekinuti u slučaju teške leukopenije ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), teške neutropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ili teške trombocitopenije ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Ako nema poboljšanja nalaza HBV-DNK u serumu nakon 3 do 4 mjeseca liječenja (najvećom podnošljivom dozom), treba obustaviti liječenje lijekom IntronA, što vrijedi za sve bolesnike.

## Kronični hepatitis C

### *Odrasli*

IntronA se odraslim bolesnicima daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan), bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom.

### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA se daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan) u kombinaciji s kapsulama ili oralnom otopinom ribavirina koje se uzimaju svakoga dana u dvije odvojene peroralne doze uz obrok (ujutro i navečer).

(Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin kapsule za dozu ribavirin kapsula i smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine < 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin oralna otopina).

### *Bolesnici s relapsom (odrasli)*

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 6 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom 6 mjeseci.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (odrasli)*

Djelotvornost lijeka IntronA pojačava se kada se daje u kombinaciji s ribavirinom. IntronA se treba primjenjivati samostalno uglavnom u bolesnika koji ne podnose ribavirin ili im je on kontraindiciran.

#### - IntronA u kombinaciji s ribavirinom

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 12 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom tijekom najmanje 6 mjeseci.

Liječenje treba nastaviti još 6 mjeseci (tj. ukupno 12 mjeseci) u bolesnika koji imaju negativan nalaz HCV-RNK nakon 6 mjeseci terapije, zaraženi su virusom genotipa 1 (što je utvrđeno iz uzorka uzetog prije početka liječenja) i imali su veliko virusno opterećenje prije početka liječenja.

Kod odluke o produljenju liječenja na 12 mjeseci moraju se uzeti u obzir drugi negativni prognostički faktori (dob iznad 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Bolesnici koji u kliničkim ispitivanjima nisu pokazali virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti) nakon 6 mjeseci liječenja, nisu razvili trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

#### - IntronA kao monoterapija

Optimalno trajanje liječenja samo lijekom IntronA još nije potpuno utvrđeno, no savjetuje se liječenje u trajanju između 12 i 18 mjeseci.

Preporučuje se liječiti bolesnike samo lijekom IntronA najmanje 3 do 4 mjeseca, nakon čega se mora odrediti status HCV-RNK. Liječenje treba nastaviti u bolesnika u kojih je nalaz HCV-RNK negativan.

### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (djeca i adolescenti)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka IntronA u kombinaciji s ribavirinom ispitivane su u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni zbog kroničnog hepatitisa C.

### Trajanje liječenja u djece i adolescenata

- Genotip 1: preporučeno trajanje liječenja je godinu dana. Bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor (negativna prediktivna vrijednost 96%). Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji primaju kombinaciju IntronA/ribavirin ako im razina HCV-RNK u 12. tjednu padne za < 2 log<sub>10</sub> u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu razinu HCV-RNK u 24. tjednu liječenja.
- Genotipovi 2 ili 3: preporučeno trajanje liječenja je 24 tjedna.

### Leukemija vlasastih stanica

Preporučena doza je 2 milijuna IU/m<sup>2</sup> primjenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan) i za splenektomirane i za nesplenektomirane bolesnike. U većine bolesnika s leukemijom vlasastih stanica dolazi do normalizacije jedne ili više hematoloških varijabli unutar jednog do dva mjeseca liječenja lijekom IntronA. Za poboljšanje svih triju hematoloških varijabla (broj granulocita, broj trombocita i razina hemoglobina) može biti potrebno 6 mjeseci ili dulje. Ovaj se režim liječenja mora održati, osim u slučaju nagle progresije bolesti ili jakih znakova nepodnošenja lijeka.

### Kronična mijeloična leukemija

Preporučena doza lijeka IntronA je 4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> primjenjena supkutano svakoga dana. Neki su bolesnici imali koristi od svakodnevne supkutane primjene lijeka IntronA u dozi od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> zajedno s citarabinom (Ara-C) primjenjenim supkutano u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> svakodnevno tijekom 10 dana u mjesecu (do maksimalne dnevne doze od 40 mg). Kada je broj bijelih krvnih stanica pod kontrolom, treba primjeniti najveću podnošljivu dozu lijeka IntronA (4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan) kako bi se održala hematološka remisija.

Liječenje lijekom IntronA mora se obustaviti nakon 8 do 12 tjedana liječenja ako se nije postigla barem djelomična hematološka remisija ili klinički značajna citoreduksija.

### Multipli mijelom

#### *Terapija održavanja*

U bolesnika koji su u fazi platoa (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije, interferon alfa-2b može se primjeniti kao monoterapija, supkutano, u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan).

### Folikularni limfom

Interferon alfa-2b može se primjenjivati potkožno u dozi od 5 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 18 mjeseci kao adjuvantna terapija uz kemoterapiju. Savjetuje se primjena protokola poput CHOP, premda kliničko iskustvo postoji isključivo s primjenom CHVP protokola (kombinacija ciklofosfamida, doksurubicina, tenipozida i prednizolona).

### Karcinoid

Uobičajena doza je 5 milijuna IU (3 do 9 milijuna IU) primjenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan). Bolesnicima s uznapredovalom bolešću može biti potrebna dnevna doza od 5 milijuna IU. Liječenje se mora privremeno prekinuti tijekom i nakon operacije. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik reagira na interferon alfa-2b.

### Maligni melanom

Kao uvodna terapija interferon alfa-2b se primjenjuje intravenski u dozi od 20 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan, 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna. Izračunata doza interferona alfa-2b dodaje se u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) i primjenjuje u obliku 20-minutne infuzije (vidjeti dio 6.6). Kao terapija održavanja preporučuje se supkutana primjena doze od 10 milijuna IU/m<sup>2</sup> tri dana na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 48 tjedana.

Ako se tijekom liječenja interferonom alfa-2b razviju teške nuspojave, osobito ako broj granulocita padne na < 500/mm<sup>3</sup> ili se vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) povise na > 5 x iznad gornje granice normale, treba privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojava ne povuče. Ponovno liječenje interferonom alfa-2b mora se započeti 50% nižom dozom od prethodne. Ako se nepodnošenje lijeka održi i nakon prilagodbe doze ili ako broj granulocita padne na < 250/mm<sup>3</sup> ili ALT/AST porastu na > 10 x iznad gornje granice normale, liječenje interferonom alfa-2b mora se obustaviti.

Iako optimalna (minimalna) doza za postizanje potpune kliničke koristi nije poznata, bolesnici se moraju liječiti preporučenim dozama, uz opisano smanjenje doze zbog toksičnosti.

IntronA se može primijeniti pomoću staklenih ili plastičnih injekcijskih štrcaljki za jednokratnu primjenu.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška srčana bolest u anamnezi, primjerice nekontrolirano kongestivno zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, teške aritmije.
- Teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, uključujući ono prouzročeno metastazama.
- Epilepsija i/ili ugroženost funkcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (vidjeti dio 4.4).
- Konični hepatitis s dekompenziranom cirozom jetre.
- Konični hepatitis u bolesnika koji se liječe ili su se nedavno liječili imunosupresivima, osim kratkotrajnog prekida liječenja kortikosteroidima.
- Autoimuni hepatitis, autoimuna bolest u anamnezi, imunosuprimirani primatelji presatka.
- Postojeća bolest štitne žlijezde, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom.
- Kombinirana primjena lijeka IntronA i telbivudina.

##### Djeca i adolescenti

- Postojeća teška psihijatrijska bolest ili anamneza takve bolesti, osobito teška depresija, misli o samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva.

##### Liječenje u kombinaciji s ribavirinom

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s koničnim hepatitism C.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)

U nekih su bolesnika primijećeni teški učinci na središnji živčani sustav, osobito depresija, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom IntronA te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju). U bolesnika liječenih alfa interferonima opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarne poremećaje, maniju, konfuziju i promjene psihičkog stanja. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, odgovorni liječnik treba imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom IntronA te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

##### *Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima:*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje interferonom alfa-2b u odraslih bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon individualnog dijagnostičkog i terapijskog zbrinjavanja psihičkog poremećaja.

- Kontraindicirana je primjena interferona alfa-2b u djece i adolescentata s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici koji uživaju/zlorabe sredstva ovisnosti:*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uživaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih poremećaja kad se liječe alfa interferonima. Ako se procijeni da je liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba

primjeniti interdisciplinarni pristup u procjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili pojave novog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

### **Djeca i adolescenti: rast i razvoj (kronični hepatitis C)**

Za vrijeme liječenja kombiniranim terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim) i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Dugoročniji podaci u djece liječene kombiniranim terapijom standardnim interferonom i ribavirinom također ukazuju na značajno usporenenje rasta (smanjenje za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta u odnosu na početnu vrijednost) u 21% djece (n=20), unatoč tome što je od liječenja prošlo više od 5 godina. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja.

#### *Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete:*

Očekivanu korist od liječenja treba pažljivo odvagnuti u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoj rasta koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi.
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostičke faktore odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugotrajnim učincima na spolno sazrijevanje.

#### *Reakcije preosjetljivosti*

Tijekom liječenja lijekom IntronA rijetko su zabilježene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija) na interferon alfa-2b. Razvije li se takva reakcija, prekinite davanje lijeka i uvedite odgovarajuću terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

#### *Neželjeni učinci uključujući produljeno vrijeme zgrušavanja krvi i poremećaje funkcije jetre*

Umjereni do teški neželjeni učinci mogu zahtijevati promjenu režima doziranja ili, u nekim slučajevima, prekid liječenja lijekom IntronA. IntronA povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom.

Liječenje lijekom IntronA treba prekinuti u bolesnika s kroničnim hepatitisom u kojih se produlji vrijeme zgrušavanja krvi jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Svakog bolesnika u kojeg dođe do poremećaja jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom IntronA mora se pomno nadzirati, a liječenje se mora prekinuti u slučaju pogoršanja znakova i simptoma.

U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

#### *Hipotenzija*

Tijekom liječenja lijekom IntronA ili u roku od dva dana nakon primjeka lijeka može nastupiti hipotenzija, koja može zahtijevati suportivno liječenje.

#### *Potreba za primjeronom hidracijom*

U bolesnika koji se liječe lijekom IntronA mora se održavati primjerena hidracija jer je u nekih bolesnika opažena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

#### *Pireksija*

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzroci uporne pireksije.

#### *Bolesnici s iscrpljujućim bolestima*

IntronA mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s iscrpljujućim bolestima, poput onih s anamnezom plućne bolesti (npr. kronična opstruktivna plućna bolest) ili onih sa šećernom bolešću

sklonih ketoacidozi. Potreban je oprez i u bolesnika s poremećajima koagulacije (npr. tromboflebitisom ili plućnom embolijom) ili teškom mijelosupresijom.

#### *Bolesti pluća*

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA. Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.5). U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome mora se napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora ponovo nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Iako su takva stanja prijavljena češće u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom alfa, prijavljena su i u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih nuspojava.

#### *Očne nuspojave*

U rijetkim su slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljene očne nuspojave (vidjeti dio 4.8), uključujući retinalna krvarenja, pamučaste eksudate, seroznu ablaciјu mrežnice te opstrukciju retinalne arterije ili vene. Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja.

Svakom bolesniku koji se žali na promjene oštine vida ili drugе oftalmološke simptome tijekom liječenja lijekom IntronA mora se odmah učiniti temeljni oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom IntronA preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka IntronA.

#### *Suženje svijesti, koma i encefalopatija*

U nekih bolesnika, obično starijih, liječenih većim dozama, zabilježeni su značajnije suženje svijesti i koma, uključujući i slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama lijeka IntronA nastupile konvulzije.

#### *Bolesnici s postojećim srčanim poremećajima*

Odrasle bolesnike s anamnezom kongestivnog zatajenja srca, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili postojećih poremećaja srčanog ritma kojima je potrebno liječenje lijekom IntronA mora se ponovo nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima i/ili uznapredovalim malignim tumorom preporučuje se snimiti elektrokardiograme prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom IntronA. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolesću u anamnezi.

#### *Hipertrigliceridemija*

Primjećene su, ponekad teške, hipertrigliceridemija i egzacerbracija hipertrigliceridemije. Stoga se preporučuje praćenje razine lipida.

#### *Bolesnici s psorijazom i sarkoidozom*

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje pogoršanje postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka IntronA u bolesnika s psorijazom ili sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

#### *Odbacivanje presatka bubrega i jetre*

Preliminarni podaci ukazuju da terapija interferonom alfa može biti povezana s većom stopom odbacivanja presatka bubrega. Prijavljeno je i odbacivanje presatka jetre.

### *Autoantitijela i autoimuni poremećaji*

Tijekom liječenja interferonima alfa prijavljen je razvoj autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizik i korist nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Kronični hepatitis C, Monoterapija (poremećaji štitne žlezde) i dio 4.8). U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj je sindrom granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

### Istodobna kemoterapija

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika od toksičnih učinaka (težinu i trajanje), koji mogu ugroziti život bolesnika ili dovesti do smrti kao posljedice istodobno primijenjenog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave koje mogu biti opasne po život ili dovesti do smrtnog ishoda uključuju mukozitis, dijareju, neutropenu, oštećenje funkcije bubrega i poremećaj ravnoteže elektrolita. S obzirom na rizik od povećane toksičnosti, doze lijeka IntronA i istodobno primijenjenih kemoterapeutika moraju se pažljivo prilagoditi (vidjeti dio 4.5). Kada se IntronA primjenjuje s hidroksurejom, može se povećati učestalost i težina kožnog vaskulitisa.

### Kronični hepatitis C

#### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Svim bolesnicima uključenima u klinička ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključenja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 i 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Treba proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

### *Monoterapija*

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni lijekom IntronA zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitne žlezde, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao IntronA ukupno je 2,8% bolesnika razvilo poremećaje funkcije štitne žlezde. Poremećaji su regulirani konvencionalnom terapijom za poremećaje štitne žlezde. Nije poznat mehanizam kojim IntronA može mijenjati status štitne žlezde. Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom IntronA moraju se izmjeriti razine hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH) u serumu. Svaki utvrđeni poremećaj štitne žlezde mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Ako bolesnik tijekom primjene lijeka IntronA razvije simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitne žlezde, mora se odrediti razina TSH-a. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde liječenje lijekom IntronA može se nastaviti samo ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Prekidom primjene lijeka IntronA nije se popravila funkcija štitne žlezde poremećena tijekom liječenja (vidjeti i Dodatno praćenje rada štitnjače specifično za djecu i adolescente).

### *Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente*

U približno 12% djece liječene kombiniranom terapijom interferonom alfa-2b i ribavirinom došlo je do povišenja vrijednosti hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH). Dodatnih 4% imalo je prolazno sniženje vrijednosti TSH ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom IntronA mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaka nepravilnost funkcije štitne žlezde koja se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Primjećen je poremećaj rada štitne žlezde za vrijeme liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde potrebno je procijeniti status štitne žlezde u bolesnika i liječiti ga sukladno kliničkom stanju. Djecu i adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitne žlezde (npr. TSH).

### *Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se IntronA i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnici liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom i zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om s uznapredovanom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje interferona alfa, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

### *Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om*

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitism B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

### *Bolesti zuba i parodonta*

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom. Bolesnici moraju temeljito prati zube dva puta na dan i redovito obavljati pregledе zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

### Laboratorijske pretrage

Standardne hematološke i biokemijske pretrage krvi (kompletna i diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, jetreni enzimi, serumski proteini, serumski bilirubin i serumski kreatinin) moraju se provesti u svih bolesnika prije početka i povremeno tijekom sustavnog liječenja lijekom IntronA.

Tijekom liječenja hepatitisa B ili C preporučeni raspored provođenja pretraga je u 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tjednu te nakon toga svaki drugi mjesec sve dok traje liječenje. Ako se razina ALT-a tijekom liječenja lijekom IntronA povisi 2 ili više puta iznad početne vrijednosti, liječenje lijekom IntronA smije se nastaviti samo ako nema znakova i simptoma oštećenja jetre. Dok je ALT povišen, sljedeći se pokazatelji jetrene funkcije moraju pratiti svaka dva tjedna: ALT, protrombinsko vrijeme, alkalna fosfataza, albumin i bilirubin.

U bolesnika koji se liječe od malignog melanoma jetrena funkcija, broj leukocita i diferencijalna krvna slika moraju se pratiti svaki tjedan tijekom uvodne faze liječenja i jednom mjesечно tijekom faze održavanja.

### Učinak na plodnost

Interferon može umanjiti plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka IntronA

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primjenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Narkotici, hypnotici i sedativi moraju se primjenjivati uz oprez kada se koriste istodobno s lijekom IntronA.

Interakcije između lijeka IntronA i drugih lijekova nisu u potpunosti ispitane. Oprez je nužan kada se IntronA primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju potencijalno mijelosupresivno djelovanje.

Interferoni mogu utjecati na oksidativne metaboličke procese. To se mora uzeti u obzir tijekom istodobne primjene lijekova koji se metaboliziraju tim putem, poput ksantinskih derivata, teofilina ili aminofilina. Tijekom istodobne terapije ksantinskim lijekovima mora se pratiti razina teofilina u serumu i po potrebi prilagoditi doza lijeka.

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika toksičnih učinaka (težinu i trajanje) (vidjeti dio 4.4).

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Kliničko ispitivanje u kojem se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim suputano u dozi od 180 mikrograma jedanput na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u Sažetku opisa svojstava lijeka za telbividin). Nadalje, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kontraindicirana kombinacija lijeka IntronA s telbividinom (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja. U žena liječenih humanim leukocitnim interferonom prijavljene su niže koncentracije estradiola i progesterona u serumu.

IntronA mora se primjenjivati uz oprez u plodnih muškaraca.

### Kombinirana terapija s ribavirinom

Ribavirin uzrokuje ozbiljne porođajne anomalije kad se primjenjuje u trudnoći. Potreban je iznimani oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude nije poznat. IntronA se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Liječenje ribavirinom kontraindicirano je u trudnica.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućeg razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba upozoriti da za vrijeme liječenja lijekom IntronA mogu osjetiti umor, somnolenciju ili konfuziju te im se stoga preporučuje izbjegavanje upravljanja motornim vozilima ili rukovanje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin radi podataka o nuspojavama povezanim s uzimanjem ribavirina.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u velikom broju indikacija i u širokom rasponu doza (od 6 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju leukemije vlasastih stanica do 100 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju melanoma), najčešće prijavljene nuspojave bile su pireksija, umor, glavobolja i mialgija. Pireksija i umor često su se povlačili u roku od 72 sata nakon prekida ili završetka liječenja.

### Odrasli

U kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji oboljeloj od hepatitisa C bolesnici su godinu dana liječeni lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Svi su bolesnici u ovim ispitivanjima primali 3 milijuna IU lijeka IntronA triput na tjedan. U **Tablici 1** prikazana je učestalost bolesnika koji su prijavili nuspojave (povezane s liječenjem) u kliničkim ispitivanjima jednogodišnjeg liječenja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Intenzitet nuspojava obično je bio blag do umjeren. Nuspojave prikazane u **Tablici 1** temelje se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1.** Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka IntronA, u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom

Organski sustav	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	faringitis*, virusna infekcija*
često:	bronhitis, sinusitis, herpes simplex (rezistentni), rinitis
manje često:	bakterijska infekcija
rijetko:	upala pluća <sup>§</sup> , sepsa
nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om i HBV-om

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	leukopenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo rijetko:	sarkoidoza, egzacerbacija sarkoidoze
nepoznato:	sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, reumatoидni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urticariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaksu <sup>§</sup>
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza <sup>§</sup> , hipertireoza <sup>§</sup>
vrlo rijetko:	šećerna bolest, pogoršanje šećerne bolesti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija
često:	hipokalcijemija, dehidracija, hiperuricemija, žed
vrlo rijetko:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	depresija, nesanica, anksioznost, emocionalna labilnost*, agitiranost, nervoza
često:	konfuzija, poremećaj spavanja, oslabljen libido
rijetko:	misli o samoubojstvu
vrlo rijetko:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, agresivno ponašanje (ponekad usmjeren protiv drugih), psihoza uključujući halucinacije
nepoznato:	homicidne misli, promjena psihičkog stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarni poremećaji
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	omaglica, glavobolja, poremećaj koncentracije, suha usta
često:	tremor, parestezija, hipoestezija, migrena, crvenilo uz osjećaj vrućine, somnolencija, poremećaj osjeta okusa
manje često:	periferna neuropatija
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, konvulzije, narušena svijest, encefalopatija
nepoznato:	mononeuropatije, koma <sup>§</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	
vrlo često:	zamagljen vid
često:	konjunktivitis, poremećaj vida, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku
rijetko:	retinalno krvarenje <sup>§</sup> , retinopatija (uključujući makularni edem), opstrukcija retinalne arterije ili vene <sup>§</sup> , optički neuritis, edem papile, gubitak oštine vida ili vidnog polja, pamučasta krvarenja u mrežnici <sup>§</sup>
nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, tinitus
vrlo rijetko:	gubitak slухa, poremećaj slухa
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	perikarditis
rijetko:	kardiomiopatija
vrlo rijetko:	infarkt miokarda, srčana ishemija
nepoznato:	kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev, aritmija

<b>Krvožilni poremećaji</b> često: vrlo rijetko:	hipertenzija periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	dispneja*, kašalj* epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija nosa, rinoreja, neproduktivan kašalj plućni infiltrati <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup> plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	mučnina/povraćanje, bol u abdomenu, dijarea, stomatitis, dispepsija ulcerativni stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, glositis, gingivitis, konstipacija, mekana stolica pankreatitis, ishemski kolitis, ulcerativni kolitis, krvarenje iz desni poremećaji parodonta (nespecificirani), poremećaji zuba (nespecificirani) <sup>§</sup> , pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žući</b> često: vrlo rijetko:	hepatomegalija hepatotoksičnost (uključujući fatalnu)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip*, pojačano znojenje psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće) <sup>§</sup> , makulopapularni osip, eritematozni osip, ekcem, eritem, poremećaj kože Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	mialgija, artralgija, mišićno-koštana bol artritis rabdomioliza, miozitis, grčevi u nogama, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često: vrlo rijetko:	učestalo mokrenje zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	amenoreja, bol u dojkama, dismenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije*, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bol u grudnom košu, malaksalost bol na mjestu injekcije nekroza na mjestu injekcije, edem lica
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte samo u monoterapiji lijemom IntronA

§ Vidjeti dio 4.4

# Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

Navedene nuspojave također su prijavljene i kada se IntronA primjenjivao kao monoterapija.

Nuspojave opažene tijekom liječenja hepatitisa C odgovaraju onima koje su prijavljene pri primjeni lijeka IntronA u drugim indikacijama, uz očekivano povećanje incidencije vezano uz dozu. Na primjer, u ispitivanju adjuvantnog liječenja bolesnika s melanomom visokim dozama lijeka IntronA incidencija umora, pireksije, mijalgije, neutropenije/anemije, anoreksije, mučnine i povraćanja, proljeva, zimice, simptoma nalik gripi, depresije, alopecije, promjene osjeta okusa i omaglice bila je veća nego u ispitivanjima liječenja hepatitisa C. Ozbiljnost nuspojava također se povećavala kod primjene visokih doza (66% bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 prema SZO klasifikaciji, a 14% bolesnika nuspojave stupnja 4) u odnosu na obično blagi do umjereni intenzitet nuspojava kod liječenja nižim dozama. Nuspojave su se obično kontrolirale prilagodbom doze.

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih nuspojava, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Kod primjene alfa interferona prijavljen je velik broj različitih autoimunih poremećaja i poremećaja posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitne žlezde, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombotičku trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis, neuropatijske uključujući mononeuropatijske (vidjeti i dio 4.4).

Klinički značajna odstupanja laboratorijskih nalaza, najčešće pri dozama većim od 10 milijuna IU na dan, uključuju smanjenje broja granulocita i leukocita; sniženje razine hemoglobina i broja trombocita; povećanje razine alkalne fosfataze, LDH-a, serumskog kreatinina i ureje u serumu. Prijavljena je umjerena i obično reverzibilna pancitopenija. Povećanje razine ALT-a/AST-a (SGPT/SGOT) u serumu zabilježeno je kao odstupanje u nekim ispitivanima koji nisu imali hepatitis kao i u nekim bolesnika s kroničnim hepatitisom B, što se podudaralo s nestankom virusne DNKp.

### Djeca i adolescenti

#### *Kronični hepatitis C - kombinirana terapija s ribavirinom*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenta (3 do 16 godina) 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Općenito je profil nuspojava koje su zabilježene na malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenta bio sličan onome u odraslih, premda postoji problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djece su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentil). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za > 15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za > 30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primjećen je zastoj u rastu koji je u nekim bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece prepubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, misli o samoubojstvu ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeца и adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Dodatno, promjene na mjestu davanja injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i

adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Nuspojave navedene u **Tablici 2** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 2.</b> Nuspojave prijavljene vrlo često i često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b> vrlo često: često:	virusna infekcija, faringitis gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, otitis media, apses zuba, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b> često:	novotvorina (nespecificirana)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> vrlo često: često:	anemija, neutropenija trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b> vrlo često: često:	hipotireoza <sup>§</sup> hipertireoza <sup>§</sup> , virilizacija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> vrlo često: često:	anoreksija hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperuricemija, pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	depresija, emocionalna labilnost, nesanica misli o samoubojstvu, agresivno ponašanje, konfuzija, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnabulizam, anksioznost, nervozna, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	glavobolja, omaglica hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, poremećaj koncentracije, somnolencija
<b>Poremećaji oka</b> često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
<b>Krvožilni poremećaji</b> često:	crvenilo uz osjećaj vrućine, bljedilo
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosne sluznice, rinoreja, kihanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često:	dijarea, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ulceracija usne šupljine, ulcerativni stomatitis, stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, poremećaj probavnog sustava, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> često:	poremećaj jetrene funkcije

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često:	alopecija, osip fotosenzitivna reakcija, makulopapularni osip, ekcem, akne, poremećaj kože, promjene na noktima, promjene boje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često:	enureza, poremećaj mokrenja, inkontinencija mokraće
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	<u>žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine <u>muškarci</u> : bol u testisima
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , malaksalost, razdražljivost bol u grudnom košu, astenija, edem, bol na mjestu injekcije
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob) <sup>§</sup>
<b>Ozljede i trovanja</b> često:	laceracije kože

<sup>§</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

#### 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja koji bi imali akutne kliničke manifestacije. Međutim, kao i kod svake farmakološki djelatne tvari, indicirano je simptomatsko liječenje uz često praćenje vitalnih znakova i poman nadzor bolesnika.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: interferon alfa-2b, ATK oznaka: L03A B05

IntronA je sterilan, stabilan pripravak visoko pročišćenog interferona alfa-2b proizvedenog tehnikama rekombinantne DNK. Rekombinantni interferon alfa-2b je protein topiv u vodi, molekularne težine od oko 19 300 daltona. Dobiva se iz klena *E. coli* koji nosi genetičkim inženjeringom stvoren hibridni plazmid s genom za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

Aktivnost lijeka IntronA izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), s time da 1 mg proteina rekombinantnog interferona alfa-2b odgovara  $2,6 \times 10^8$  IU. Internacionalne jedinice određuju se

usporedbom aktivnosti rekombinantnog interferona alfa-2b s aktivnošću internacionalnog referentnog pripravka humanog leukocitnog interferona koji je odredila Svjetska zdravstvena organizacija.

Interferoni su skupina malih proteinskih molekula molekularne težine od oko 15 000 do 21 000 daltona. Stanice ih proizvode i izlučuju kao odgovor na virusne infekcije ili razne sintetske i biološke tvari koje potiču njihovo izlučivanje. Utvrđene su tri glavne vrste interferona: alfa, beta i gama. Te tri glavne vrste same po sebi nisu homogene i mogu sadržavati nekoliko različitih molekularnih vrsta interferona. Poznato je više od 14 genetski različitih humanih alfa interferona. IntronA je klasificiran kao rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju na način da se vežu za specifične membranske receptore na površini stanice. Čini se da su ljudski interferonski receptori, izolirani iz humanih limfoblastoidnih (Daudi) stanica, izrazito asimetrični proteini. Selektivni su za humane, ali ne i mišje interferone, što ukazuje na postojanje specifičnosti za vrstu. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izlaganja humanim interferonima tipa 1.

Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju da, nakon što se veže za staničnu membranu, interferon pokreće složeni slijed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju umnožavanja virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotksičnosti limfocita za ciljne stanice. Pojedino ili sva navedena djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b pokazao je antiproliferativne učinke u istraživanjima u kojima su se koristile i životinjske i ljudske stanične kulture kao i presatci ljudskih tumora u životinja. Pokazao je značajno imunomodulacijsko djelovanje *in vitro*.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprečava novonastale virione da napuste stanicu.

#### Kronični hepatitis B

Postojeće kliničko iskustvo s bolesnicima koji primaju interferon alfa-2b tijekom 4 do 6 mjeseci ukazuje da liječenje može dovesti do nestanka HBV-DNK iz seruma. Primjećeno je poboljšanje histološkog nalaza jetre. U odraslih bolesnika u kojih je došlo do negativizacije HBeAg i HBV-DNK uočeno je značajno smanjenje pobola i smrtnosti.

Interferon alfa-2b (6 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 6 mjeseci) se davao djeci s kroničnim aktivnim hepatitism B. Zbog metodološkog se propusta nije mogla dokazati djelotvornost. Štoviše, djeca liječena interferonom alfa-2b imala su usporen rast, a opaženo je i nekoliko slučajeva depresije.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika koji primaju interferon u kombinaciji s ribavirinom, postignuta stopa trajnog terapijskog odgovora iznosi 47%. Bolju djelotvornost pokazala je kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (postignuta je stopa trajnog terapijskog odgovora od 61% u ispitivanju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uz ribavirin u dozi od > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom ispitivao se u 4 randomizirana klinička ispitivanja faze III sa 2552 bolesnika s kroničnim hepatitism C koji prethodno nisu liječeni interferonom. U ispitivanjima se uspoređivala djelotvornost lijeka IntronA primijenjenog u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Djelotvornost se definirala kao trajan virološki odgovor 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 100 kopija/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji

nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

IntronA se primjenjivao u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom. Većina bolesnika u ovim kliničkim ispitivanjima primala je terapiju godinu dana. Svi su bolesnici bili praćeni još 6 mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se utvrdio trajan virološki odgovor. Udjeli trajnog virološkog odgovora u skupinama bolesnika liječenih godinu dana lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom (iz dva ispitivanja) prikazani su u **Tablici 3**.

Primjena lijeka IntronA zajedno s ribavirinom povećala je najmanje dvostruko djelotvornost lijeka IntronA u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Povećana stopa terapijskog odgovora na kombinaciju lijeka IntronA i ribavirina u odnosu na stopu terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom IntronA održan je u svim podskupinama ispitanih. Relativna korist od kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom osobito je značajna u podskupinama bolesnika koje je najteže liječiti (genotip 1 i veliko virusno opterećenje) (**Tablica 3**).

Stopa odgovora u ovim je ispitivanjima bila veća što je bila bolja suradljivost bolesnika. Bez obzira na genotip virusa, bolesnici koji su primali IntronA u kombinaciji s ribavirinom koji su primili  $\geq 80\%$  propisane terapije imali su veću stopu trajnog odgovora 6 mjeseci nakon jednogodišnjeg liječenja od kojih koji su primili  $< 80\%$  propisane terapije (56% u odnosu na 32% bolesnika u ispitivanju C/I98-580).

**Tablica 3** Stopa trajnog virološkog odgovora na liječenje lijekom IntronA i ribavirinom (jedna godina liječenja) prema genotipu i virusnom opterećenju

HCV genotip	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Svi genotipovi	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 $\leq 2$ milijuna kopija/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 $> 2$ milijuna kopija/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan)

I/R IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan)

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Općenito su u oba ispitivanja bolesnici koji su primali IntronA i ribavirin imali manju vjerojatnost za postizanje odgovora od onih koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavarin. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 4**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali pegilirani interferon alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan, ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj

težini) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 4.** Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u usporedbi s pegiliranim interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>			Ispitivanje 2 <sup>2</sup>		
	pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p-vrijednost <sup>a</sup>	pegilirani interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

mil.IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike ≥ 75 kg.

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

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

#### *Bolesnici s relapsom*

Ukupno je 345 bolesnika s relapsom bolesti nakon primjene interferona alfa liječeno u dva klinička ispitivanja lijekom IntronA kao monoterapijom ili u kombinaciji s ribavirinom. U tih je bolesnika dodavanje ribavirina lijeku IntronA povećalo djelotvornost lijeka IntronA čak 10 puta u odnosu na monoterapiju u liječenju kroničnog hepatitisa C (48,6% u odnosu na 4,7%). Ovo povećanje djelotvornosti uključivalo je nestanak HCV-a iz seruma (< 100 kopija/ml prema PCR-u), poboljšanje upalnih promjena u jetri i normalizaciju ALT-a, a mjerena su potvrđila da je bilo održano 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

#### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U veliko ispitivanje uključeno je 1071 bolesnika nakon što su u prethodnom ispitivanju liječeni nepegiliranim interferonom alfa-2b ili nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, kako bi se ocijenila postojanost trajnog virološkog odgovora te utjecaj kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja završila su 462 bolesnika, a samo je 12 od 492 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjelo relaps tijekom ovog ispitivanja.

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 97%, uz 95%-tni interval pouzdanosti [95%, 99%].

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### Kronični hepatitis C u djece i adolescenata

U djece i adolescenata provedena su tri klinička ispitivanja: dva sa standardnim interferonom i ribavirinom i jedno s pegiliranim interferonom i ribavirinom. Za bolesnike koji su primali IntronA i ribavirin bilo je manje vjerojatno da će odgovoriti na liječenje nego bolesnici koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavirin.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja i primali su IntronA u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan plus ribavirin 15 mg/kg na dan godinu dana, nakon čega ih se pratilo još 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca, 78% s genotipom 1 virusa, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenog teškim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti iz ova dva multicentrična ispitivanja te mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Sažeti rezultati ispitivanja prikazani su u **Tablici 5.**

**Tablica 5.** Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni

	<b>IntronA 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan + ribavirin 15 mg/kg na dan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\* broj bolesnika (%)

<sup>a</sup> Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja standardnim interferonom u multicentričnim kliničkim ispitivanjima. Sedamdeset posto (68/97) svih uključenih ispitanih završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih bolesnika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajne studije praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitis C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugotrajnom uklanjanju virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitis C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### *Rezultati kliničkog ispitivanja provedenog s pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom*

U multicentričnom su ispitivanju djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivim HCV-RNK liječeni peginterferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup>

jedanput na tjedan i ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b i ribavirina (vidjeti dio 4.4 u Sažetu opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i ribavirin). Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 6**.

**Table 6.** Stope trajnog virološkog odgovora (n<sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitani n = 107

	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanih koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanih s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ( $\geq 600 000$  IU/ml) 48 tjedana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka IntronA ispitivana je u zdravih dobrovoljaca nakon jedne suputano primijenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> odnosno 10 milijuna IU, nakon intramuskularno primjenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> i nakon 30-minutne intravenske infuzije. Srednje koncentracije interferona u serumu nakon suputane i intramuskularne injekcije bile su slične. C<sub>max</sub> je postignut 3 do 12 sati nakon primjene niže doze, odnosno 6 do 8 sati nakon primjene više doze. Poluvrijeme eliminacije interferona nakon injekcije bilo je približno 2 do 3 sata nakon suputane, odnosno 6 do 7 sati nakon intramuskularne injekcije. Razine u serumu bile su ispod razine mjerljivosti 16 sati nakon suputane i 24 sata nakon intramuskularne primjene. Bioraspoloživost je bila veća od 100% i nakon suputane i nakon intramuskularne primjene.

Nakon intravenske primjene, razina interferona u serumu dostigla je vršne vrijednosti (135 do 273 IU/ml) do kraja infuzije, a zatim počela opadati nešto većom brzinom nego nakon suputane ili intramuskularne primjene lijeka, da bi postala nemjerljiva 4 sata nakon infuzije. Poluvrijeme eliminacije bilo je otprilike 2 sata.

Razine interferona u mokraći bile su ispod razine mjerljivosti nakon svakog od tri puta primjene.

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su primali IntronA u kliničkim ispitivanjima pod nadzorom tvrtke Schering-Plough. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika koji se razvijaju u sistemski liječenih bolesnika s karcinomom iznosi 2,9%, a u bolesnika s kroničnim hepatitisom 6,2%. Mjerljivi titar protutijela je nizak u gotovo svim slučajevima i u pravilu nije povezan s gubitkom odgovora na terapiju ili nekom drugom autoimunom pojmom. U bolesnika s hepatitisom nije zabilježen gubitak odgovora na terapiju koji bi bio povezan s niskim titrom protutijela.

### Djeca i adolescenti

Farmakokinetička svojstva nakon višestrukih doza IntronA injekcija i ribavirin kapsula u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C, u dobi između 5 i 16 godina, sažeta su u **Tablici 7**.

Farmakokinetike lijeka IntronA i ribavirina (normalizirane doze) slične su u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 7.</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza lijeka IntronA i ribavirin kapsula primjenjenih u djece ili adolescenata s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Ribavirin 15 mg/kg na dan podijeljeno u 2 doze (n=17)	IntronA 3 milijuna IU/m <sup>2</sup> triput na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Pravidan klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određen

\* AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) za ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) za IntronA

### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracije ribavirina u sjemenu su tekućini približno dvostruko veće nego u serumu. Ipak, procjena sustavne izloženosti partnerice ribavirinu nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom pokazuje da je ona izuzetno mala u usporedbi s terapijskim koncentracijama ribavirina u plazmi.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iako se općenito smatra da su interferoni specifični za vrstu, provedena su istraživanja toksičnosti na životinjama. Injekcije humanog rekombinantnog interferona alfa-2b tijekom najviše tri mjeseca nisu pokazale toksičnost u miševa, štakora i zečeva. Svakodnevna primjena doza od  $20 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca cynomolgus majmunima nije uzrokovala značajnu toksičnost. Toksičnost je utvrđena u majmuna koji su primali dozu od  $100 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca.

U istraživanjima uporabe interferona u nečovjekolikih primata opaženi su poremećaji menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 4.4).

Rezultati istraživanja reprodukcije na životinjama pokazuju da rekombinantni interferon alfa-2b nije bio teratogen u štakora ni kunića, niti je nepovoljno utjecao na skotnost, razvoj fetusa i reproduktivnu sposobnost potomaka štakora koji su primali lijek. Pokazalo se da interferon alfa-2b ima abortivno djelovanje u *Macaca mulatta* (rezus majmuna) u dozi 90 odnosno 180 puta većoj od doze preporučene za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>. Pobačaji su zabilježeni u svim doznim skupinama (7,5 milijuna, 15 milijuna i 30 milijuna IU/kg), a njihova je incidencija bila statistički značajna u skupinama koje su primale srednju i visoku dozu (koje su odgovarale 90 odnosno 180 puta većim dozama od preporučenih za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>) u odnosu na kontrolne životinje. Poznato je da visoke doze drugih oblika interferona alfa i beta imaju dozi sukladne anovulatorne i abortivne učinke u rezus majmuna.

Istraživanja mutagenosti interferona alfa-2b nisu pokazala štetne učinke.

### IntronA s ribavirinom

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati pretkliničkih ispitivanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora kojima se davao ribavirin (vidjeti dio 5.3 i Sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol, ako se IntronA daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
m-krezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

18 mjeseci.

Kako bi se olakšao transport, otopina se unutar roka valjanosti može prije primjene čuvati na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevnog razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevnog razdoblja, ne smije se vratiti u hladnjak na ponovno čuvanje i mora se baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

1 ml otopine (što odgovara 10 milijuna IU) sadržane u jednodoznoj bočici (staklo tipa I), s čepom (halobutilna guma) u (aluminijskom) "flip-off" zatvaraču, s (polipropilenskim) poklopcom.

IntronA je dostupan kao:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 1 štrcaljkom za injekciju od 2 ml, 1 iglom za injekciju i 1 tupferom za čišćenje
- pakiranje sa 6 boćica, 6 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 12 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba paziti da se odabere odgovarajući farmaceutski oblik i doza.

IntronA otopina za injekciju ili infuziju može se injicirati odmah nakon izvlačenja odgovarajuće doze iz boćice pomoću sterilne injekcijske štrcaljke.

Detaljne upute za supkutunu primjenu nalaze se u uputi o lijeku (vidjeti dio „Kako da si sami date injekciju lijeka IntronA“).

Priprema lijeka IntronA za intravensku infuziju: Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti boćica bilo koje veličine, međutim,

konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice(a), doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u PVC vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

**Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled IntronA otopine za injekciju ili infuziju, zbog moguće pojave vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

Neiskorišten lijek nakon izvlačenja doze potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. ožujka 2000.  
Datum posljednje obnove odobrenja: 9. ožujka 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 18 milijuna IU/3 ml otopina za injekciju ili infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna boćica otopine za injekciju ili infuziju sadrži 18 milijuna IU rekombinantnog interferona alfa-2b, proizvedenog na *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK, u 3 ml otopine.

Jedan ml otopine sadrži 6 milijuna IU interferona alfa-2b.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Kronični hepatitis B

Liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism B koji imaju dokazanu replikaciju virusa hepatitisa B (prisutnost DNK virusa hepatitisa B (HBV-DNK) i antiga hepatitisa B (HBeAg)), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanu aktivnu upalu i/ili fibrozu jetre.

#### Kronični hepatitis C

Prije početka liječenja lijekom IntronA treba uzeti u obzir rezultate kliničkih ispitivanja u kojima je IntronA uspoređen s pegiliranim interferonom (vidjeti dio 5.1).

#### *Odrasli bolesnici*

IntronA je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji imaju povišene vrijednosti transaminaza bez dekompenzacije jetre i pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK) (vidjeti dio 4.4).

U ovoj je indikaciji IntronA najbolje primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescentata koji imaju kronični hepatitis C, nisu prethodno liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

#### Leukemija vlasastih stanica

Liječenje bolesnika s leukemijom vlasastih stanica.

### Kronična mijeloična leukemija

#### *Monoterapija*

Liječenje odraslih bolesnika s Philadelphia kromosomom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim nalazom bcrabl translokacije.

Kliničko iskustvo pokazuje da se u većine liječenih bolesnika može postići jači ili slabiji hematološki i citogenetski odgovor. Jaki citogenetski odgovor definiran je kao  $< 34\%$  Ph+ leukemičnih stanica u koštanoj srži, dok je slabiji odgovor definiran kao  $\geq 34\%$ , ali  $< 90\%$  Ph+ stanica u koštanoj srži.

#### *Kombinirana terapija*

Pokazalo se da kombinacija interferona alfa-2b i citarabina (Ara-C) primijenjena tijekom prvih 12 mjeseci liječenja značajno povećava stopu jakog citogenetskog odgovora i značajno produljuje ukupno trogodišnje preživljenje u odnosu na monoterapiju interferonom alfa-2b.

### Multipli mijelom

Kao terapija održavanja u bolesnika koji su postigli objektivnu remisiju (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije.

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da terapija održavanja interferonom alfa-2b produljuje fazu platoa, međutim učinci na ukupno preživljenje još nisu konačno dokazani.

### Folikularni limfom

Liječenje folikularnog limfoma s velikim tumorskim opterećenjem, kao dodatak odgovarajućoj kombiniranoj uvodnoj kemoterapiji, primjerice protokolu nalik na CHOP. Veliko tumorsko opterećenje definira se kao postojanje najmanje jednog od sljedećih nalaza: velika tumorska masa ( $> 7$  cm), zahvaćenost triju ili više limfnih čvorova (svaki  $> 3$  cm), sustavni simptomi (gubitak tjelesne težine  $> 10\%$ , pireksija  $> 38^\circ\text{C}$  dulje od 8 dana ili noćno znojenje), splenomegalija koja prelazi granicu pupka, opstrukcija važnih organa ili kompresijski sindrom, zahvaćenost orbite ili epiduralnih struktura, serozni izljev ili leukemija.

### Karcinoid

Liječenje karcinoida s metastazama u limfnim čvorovima ili jetri i "karcinoidnim sindromom".

### Maligni melanom

Kao adjuvantna terapija u bolesnika u kojih je tumor kirurški odstranjen, ali u kojih postoji velik rizik od ponovne sistemske pojave bolesti, npr. u bolesnika s primarnom ili rekurentnom (kliničkom ili patološkom) zahvaćenošću limfnih čvorova.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju takve bolesti.

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba odabrati odgovarajući farmaceutski oblik i dozu.

Ako se tijekom liječenja lijekom IntronA u bilo kojoj indikaciji razviju nuspojave, treba prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju dok se nuspojave ne povuku. Ako se nakon primjerene prilagodbe doze razvije trajna ili rekurentna nepodnošljivost ili dođe do progresije bolesti, treba obustaviti liječenje lijekom IntronA. Prema odluci liječnika, bolesnik si tijekom terapije održavanja može sam primjenjivati dozu lijeka suputano.

### Kronični hepatitis B

Preporučena doza kreće se u rasponu od 5 do 10 milijuna IU i daje se suputano triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 4 do 6 mjeseci.

Primjenjenu dozu treba smanjiti za 50% u slučaju pojave hematoloških poremećaja (leukociti  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulociti  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liječenje se mora prekinuti u slučaju teške leukopenije ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), teške neutropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ili teške trombocitopenije ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Ako nema poboljšanja nalaza HBV-DNK u serumu nakon 3 do 4 mjeseca liječenja (najvećom podnošljivom dozom), treba obustaviti liječenje lijekom IntronA, što vrijedi za sve bolesnike.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

IntronA se odraslim bolesnicima daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan), bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA se daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan) u kombinaciji s kapsulama ili oralnom otopinom ribavirina koje se uzimaju svakoga dana u dvije odvojene peroralne doze uz obrok (ujutro i navečer).

(Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin kapsule za dozu ribavirin kapsula i smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine < 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin oralna otopina).

#### *Bolesnici s relapsom (odrasli)*

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 6 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom 6 mjeseci.

#### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (odrasli)*

Djelotvornost lijeka IntronA pojačava se kada se daje u kombinaciji s ribavirinom. IntronA se treba primjenjivati samostalno uglavnom u bolesnika koji ne podnose ribavirin ili im je on kontraindiciran.

#### *- IntronA u kombinaciji s ribavirinom*

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 12 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom tijekom najmanje 6 mjeseci.

Liječenje treba nastaviti još 6 mjeseci (tj. ukupno 12 mjeseci) u bolesnika koji imaju negativan nalaz HCV-RNK nakon 6 mjeseci terapije, zaraženi su virusom genotipa 1 (što je utvrđeno iz uzorka uzetog prije početka liječenja) i imali su veliko virusno opterećenje prije početka liječenja.

Kod odluke o produljenju liječenja na 12 mjeseci moraju se uzeti u obzir drugi negativni prognostički faktori (dob iznad 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Bolesnici koji u kliničkim ispitivanjima nisu pokazali virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti) nakon 6 mjeseci liječenja, nisu razvili trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

#### *- IntronA kao monoterapija*

Optimalno trajanje liječenja samo lijekom IntronA još nije potpuno utvrđeno, no savjetuje se liječenje u trajanju između 12 i 18 mjeseci.

Preporučuje se liječiti bolesnike samo lijekom IntronA najmanje 3 do 4 mjeseca, nakon čega se mora odrediti status HCV-RNK. Liječenje treba nastaviti u bolesnika u kojih je nalaz HCV-RNK negativan.

#### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (djeca i adolescenti)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka IntronA u kombinaciji s ribavirinom ispitivane su u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni zbog kroničnog hepatitisa C.

#### *Trajanje liječenja u djece i adolescenata*

- Genotip 1: preporučeno trajanje liječenja je godinu dana. Bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor (negativna prediktivna vrijednost 96%). Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji

primaju kombinaciju IntronA/ribavirin ako im razina HCV-RNK u 12. tijednu padne za  $< 2 \log_{10}$  u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu razinu HCV-RNK u 24. tijednu liječenja.

- Genotipovi 2 ili 3: preporučeno trajanje liječenja je 24 tjedna.

#### Leukemija vlasastih stanica

Preporučena doza je 2 milijuna IU/m<sup>2</sup> primijenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan) i za splenektomirane i za nesplenektomirane bolesnike. U većine bolesnika s leukemijom vlasastih stanica dolazi do normalizacije jedne ili više hematoloških varijabli unutar jednog do dva mjeseca liječenja lijekom IntronA. Za poboljšanje svih triju hematoloških varijabla (broj granulocita, broj trombocita i razina hemoglobina) može biti potrebno 6 mjeseci ili dulje. Ovaj se režim liječenja mora održati, osim u slučaju nagle progresije bolesti ili jakih znakova nepodnošenja lijeka.

#### Kronična mijeloična leukemija

Preporučena doza lijeka IntronA je 4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> primijenjena supkutano svakoga dana. Neki su bolesnici imali koristi od svakodnevne supkutane primjene lijeka IntronA u dozi od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> zajedno s citarabinom (Ara-C) primjenjenim supkutano u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> svakodnevno tijekom 10 dana u mjesecu (do maksimalne dnevne doze od 40 mg). Kada je broj bijelih krvnih stanica pod kontrolom, treba primijeniti najveću podnošljivu dozu lijeka IntronA (4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan) kako bi se održala hematološka remisija.

Liječenje lijekom IntronA mora se obustaviti nakon 8 do 12 tjedana liječenja ako se nije postigla barem djelomična hematološka remisija ili klinički značajna citoreduksija.

#### Multipli mijelom

##### Terapija održavanja

U bolesnika koji su u fazi platoa (smanjenje mijelomske proteinove za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije, interferon alfa-2b može se primijeniti kao monoterapija, supkutano, u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan).

#### Folikularni limfom

Interferon alfa-2b može se primjenjivati potkožno u dozi od 5 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 18 mjeseci kao adjuvantna terapija uz kemoterapiju. Savjetuje se primjena protokola poput CHOP, premda kliničko iskustvo postoji isključivo s primjenom CHVP protokola (kombinacija ciklofosfamida, doktorubicin, tenipozida i prednizolona).

#### Karcinoid

Uobičajena doza je 5 milijuna IU (3 do 9 milijuna IU) primijenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan). Bolesnicima s uznapredovalom bolešću može biti potrebna dnevna doza od 5 milijuna IU. Liječenje se mora privremeno prekinuti tijekom i nakon operacije. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik reagira na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kao uvodna terapija interferon alfa-2b se primjenjuje intravenski u dozi od 20 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan, 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna. Izračunata doza interferona alfa-2b dodaje se u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) i primjenjuje u obliku 20-minutne infuzije (vidjeti dio 6.6). Kao terapija održavanja preporučuje se supkutana primjena doze od 10 milijuna IU/m<sup>2</sup> tri dana na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 48 tjedana.

Ako se tijekom liječenja interferonom alfa-2b razviju teške nuspojave, osobito ako broj granulocita padne na  $< 500/\text{mm}^3$  ili se vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) povise na  $> 5 \times$  iznad gornje granice normale, treba privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojava ne povuče. Ponovno liječenje interferonom alfa-2b mora se započeti 50% nižom dozom od prethodne. Ako se nepodnošenje lijeka održi i nakon prilagodbe doze ili ako broj granulocita padne na  $< 250/\text{mm}^3$  ili ALT/AST porastu na  $> 10 \times$  iznad gornje granice normale, liječenje interferonom alfa-2b mora se obustaviti.

Iako optimalna (minimalna) doza za postizanje potpune kliničke koristi nije poznata, bolesnici se moraju liječiti preporučenim dozama, uz opisano smanjenje doze zbog toksičnosti.

IntronA se može primijeniti pomoću staklenih ili plastičnih injekcijskih štrcaljki za jednokratnu primjenu.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška srčana bolest u anamnezi, primjerice nekontrolirano kongestivno zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, teške aritmije.
- Teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, uključujući ono prouzročeno metastazama.
- Epilepsija i/ili ugroženost funkcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (vidjeti dio 4.4).
- Kronični hepatitis s dekompenziranom cirozom jetre.
- Kronični hepatitis u bolesnika koji se liječe ili su se nedavno liječili imunosupresivima, osim kratkotrajnog prekida liječenja kortikosteroidima.
- Autoimuni hepatitis, autoimuna bolest u anamnezi, imunosuprimirani primatelji presatka.
- Postojeća bolest štitne žlijezde, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom.
- Kombinirana primjena lijeka IntronA i telbivudina.

#### Djeca i adolescenti

- Postojeća teška psihijatrijska bolest ili anamneza takve bolesti, osobito teška depresija, misli o samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva.

#### Liječenje u kombinaciji s ribavirinom

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### **Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)**

U nekim su bolesnika primijećeni teški učinci na središnji živčani sustav, osobito depresija, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom IntronA te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju). U bolesnika liječenih alfa interferonom opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarne poremećaje, maniju, konfuziju i promjene psihičkog stanja. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, odgovorni liječnik treba imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom IntronA te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

##### *Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima:*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje interferonom alfa-2b u odraslih bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon individualnog dijagnostičkog i terapijskog zbrinjavanja psihičkog poremećaja.

- Kontraindicirana je primjena interferona alfa-2b u djece i adolescenta s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici koji uživaju/zlorabe sredstva ovisnosti:*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uživaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih

poremećaja kad se liječe alfa interferonima. Ako se procijeni da je liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba primijeniti interdisciplinarni pristup u procjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili pojave novog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

### **Djeca i adolescenti: rast i razvoj (kronični hepatitis C)**

Za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim) i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Dugoročniji podaci u djece liječene kombiniranom terapijom standardnim interferonom i ribavirinom također ukazuju na značajno usporenje rasta (smanjenje za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta u odnosu na početnu vrijednost) u 21% djece (n=20), unatoč tome što je od liječenja prošlo više od 5 godina. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja.

#### *Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete:*

Očekivanu korist od liječenja treba pažljivo odvagnuti u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoj rasta koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi.
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostičke faktore odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugotrajnim učincima na spolno sazrijevanje.

### *Reakcije preosjetljivosti*

Tijekom liječenja lijekom IntronA rijetko su zabilježene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija) na interferon alfa-2b. Razvije li se takva reakcija, prekinite davanje lijeka i uvedite odgovarajuću terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

*Neželjeni učinci uključujući produljeno vrijeme zgrušavanja krvi i poremećaje funkcije jetre*  
Umjereni do teški neželjeni učinci mogu zahtijevati promjenu režima doziranja ili, u nekim slučajevima, prekid liječenja lijekom IntronA. IntronA povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom.

Liječenje lijekom IntronA treba prekinuti u bolesnika s kroničnim hepatitisom u kojih se produlji vrijeme zgrušavanja krvi jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Svakog bolesnika u kojeg dođe do poremećaja jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom IntronA mora se pomno nadzirati, a liječenje se mora prekinuti u slučaju pogoršanja znakova i simptoma.

U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

### *Hipotenzija*

Tijekom liječenja lijekom IntronA ili u roku od dva dana nakon primjeka lijeka može nastupiti hipotenzija, koja može zahtijevati suportivno liječenje.

### *Potreba za primjerenom hidracijom*

U bolesnika koji se liječe lijekom IntronA mora se održavati primjereni hidracija jer je u nekih bolesnika opažena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

### *Pireksija*

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzroci uporne pireksije.

### *Bolesnici s iscrpljujućim bolestima*

IntronA mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s iscrpljujućim bolestima, poput onih s anamnezom plućne bolesti (npr. kronična opstruktivna plućna bolest) ili onih sa šećernom bolešću sklonih ketoacidozi. Potreban je oprez i u bolesnika s poremećajima koagulacije (npr. tromboflebitisom ili plućnom embolijom) ili teškom mijelosupresijom.

### *Bolesti pluća*

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.5). U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome mora se napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora pomno nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Iako su takva stanja prijavljena češće u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom alfa, prijavljena su i u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih nuspojava.

### *Očne nuspojave*

U rijetkim slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljene očne nuspojave (vidjeti dio 4.8), uključujući retinalna krvarenja, pamučaste eksudate, seroznu ablaciјu mrežnice te opstrukciju retinalne arterije ili vene. Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja.

Svakom bolesniku koji se žali na promjene oštine vida ili vidnog polja ili druge oftalmološke simptome tijekom liječenja lijekom IntronA mora se odmah učiniti temeljni oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom IntronA preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka IntronA.

### *Suženje svijesti, koma i encefalopatija*

U nekih bolesnika, obično starijih, liječenih većim dozama, zabilježeni su značajnije suženje svijesti i koma, uključujući i slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama lijeka IntronA nastupile konvulzije.

### *Bolesnici s postojećim srčanim poremećajima*

Odrasle bolesnike s anamnezom kongestivnog zatajenja srca, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili postojećih poremećaja srčanog ritma kojima je potrebno liječenje lijekom IntronA mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima i/ili uznapredovalim malignim tumorom preporučuje se snimiti elektrokardiograme prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom IntronA. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

### *Hipertrigliceridemija*

Primjećene su, ponekad teške, hipertrigliceridemija i egzacerbracija hipertrigliceridemije. Stoga se preporučuje praćenje razine lipida.

### *Bolesnici s psorijazom i sarkoidozom*

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje pogoršanje postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka IntronA u bolesnika s psorijazom ili sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

### *Odbacivanje presatka bubrega i jetre*

Preliminarni podaci ukazuju da terapija interferonom alfa može biti povezana s većom stopom odbacivanja presatka bubrega. Prijavljen je i odbacivanje presatka jetre.

### *Autoantitijela i autoimuni poremećaji*

Tijekom liječenja interferonima alfa prijavljen je razvoj autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizik i korist nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Kronični hepatitis C, Monoterapija (poremećaji štitne žlezde) i dio 4.8).

U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj je sindrom granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

### *Istodobna kemoterapija*

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksurubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika od toksičnih učinaka (težinu i trajanje), koji mogu ugroziti život bolesnika ili dovesti do smrti kao posljedice istodobno primijenjenog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave koje mogu biti opasne po život ili dovesti do smrtnog ishoda uključuju mukozitis, dijareju, neutropenu, oštećenje funkcije bubrega i poremećaj ravnoteže elektrolita. S obzirom na rizik od povećane toksičnosti, doze lijeka IntronA i istodobno primijenjenih kemoterapeutika moraju se pažljivo prilagoditi (vidjeti dio 4.5). Kada se IntronA primjenjuje s hidroksurejom, može se povećati učestalost i težina kožnog vaskulitisa.

### *Kronični hepatitis C*

#### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Svim bolesnicima uključenima u klinička ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključenja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 i 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Treba proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

### *Monoterapija*

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni lijekom IntronA zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitne žlezde, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao IntronA ukupno je 2,8% bolesnika razvilo poremećaje funkcije štitne žlezde. Poremećaji su regulirani konvencionalnom terapijom za poremećaje funkcije štitne žlezde. Nije poznat mehanizam kojim IntronA može mijenjati status štitne žlezde. Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom IntronA moraju se izmjeriti razine hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH) u serumu. Svaki utvrđeni poremećaj štitne žlezde mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Ako bolesnik tijekom primjene lijeka IntronA razvije simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitne žlezde, mora se odrediti razina TSH-a. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde liječenje lijekom IntronA može se nastaviti samo ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Prekidom primjene lijeka IntronA nije se popravila funkcija štitne žlezde poremećena tijekom liječenja (vidjeti i Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente).

### *Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente*

U približno 12% djece liječene kombiniranom terapijom interferonom alfa-2b i ribavirinom došlo je do povišenja vrijednosti hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH). Dodatnih 4% imalo je prolazno sniženje vrijednosti TSH ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom IntronA mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaka nepravilnost funkcije štitne žlezde koja se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Primjećen je poremećaj rada štitne žlezde za vrijeme liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde potrebno je procijeniti status štitne žlezde u bolesnika i liječiti ga sukladno kliničkom stanju. Djecu i

adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitne žlezde (npr. TSH).

#### *Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se IntronA i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnici liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom i zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om s uznapredovanom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje interferona alfa, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

#### *Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om*

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitisom B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

#### *Bolesti zuba i parodonta*

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom. Bolesnici moraju temeljito prati zube dva puta na dan i redovito obavljati pregledе zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

#### Laboratorijske pretrage

Standardne hematološke i biokemijske pretrage krvi (kompletna i diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, jetreni enzimi, serumski proteini, serumski bilirubin i serumski kreatinin) moraju se provesti u svih bolesnika prije početka i povremeno tijekom sustavnog liječenja lijekom IntronA.

Tijekom liječenja hepatitisa B ili C preporučeni raspored provođenja pretraga je u 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tjednu te nakon toga svaki drugi mjesec sve dok traje liječenje. Ako se razina ALT-a tijekom liječenja lijekom IntronA povisi 2 ili više puta iznad početne vrijednosti, liječenje lijekom IntronA smije se nastaviti samo ako nema znakova i simptoma oštećenja jetre. Dok je ALT povišen, sljedeći se pokazatelji jetrene funkcije moraju pratiti svaka dva tjedna: ALT, protrombinsko vrijeme, alkalna fosfataza, albumin i bilirubin.

U bolesnika koji se liječe od malignog melanoma jetrena funkcija, broj leukocita i diferencijalna krvna slika moraju se pratiti svaki tjedan tijekom uvodne faze liječenja i jednom mjesечно tijekom faze održavanja.

#### Učinak na plodnost

Interferon može umanjiti plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

#### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka IntronA

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 3 ml, tj. zanemarive količine natrija.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Narkotici, hypnotici i sedativi moraju se primjenjivati uz oprez kada se koriste istodobno s lijekom IntronA.

Interakcije između lijeka IntronA i drugih lijekova nisu u potpunosti ispitane. Oprez je nužan kada se IntronA primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju potencijalno mijelosupresivno djelovanje.

Interferoni mogu utjecati na oksidativne metaboličke procese. To se mora uzeti u obzir tijekom istodobne primjene lijekova koji se metaboliziraju tim putem, poput ksantinskih derivata, teofilina ili aminofilina. Tijekom istodobne terapije ksantinskim lijekovima mora se pratiti razina teofilina u serumu i po potrebi prilagoditi doza lijeka.

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika toksičnih učinaka (težinu i trajanje) (vidjeti dio 4.4).

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Kliničko ispitivanje u kojem se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim suputano u dozi od 180 mikrograma jedanput na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u Sažetku opisa svojstava lijeka za telbividin). Nadalje, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kontraindicirana kombinacija lijeka IntronA s telbividinom (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja. U žena liječenih humanim leukocitnim interferonom prijavljene su niže koncentracije estradiola i progesterona u serumu.

IntronA mora se primjenjivati uz oprez u plodnih muškaraca.

### Kombinirana terapija s ribavirinom

Ribavirin uzrokuje ozbiljne porođajne anomalije kad se primjenjuje u trudnoći. Potreban je iznimani oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude nije poznat. IntronA se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Liječenje ribavirinom kontraindicirano je u trudnica.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućeg razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba upozoriti da za vrijeme liječenja lijekom IntronA mogu osjetiti umor, somnolenciju ili konfuziju te im se stoga preporučuje izbjegavanje upravljanja motornim vozilima ili rukovanje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin radi podataka o nuspojavama povezanim s uzimanjem ribavirina.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u velikom broju indikacija i u širokom rasponu doza (od 6 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju leukemije vlasastih stanica do 100 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju melanoma), najčešće prijavljene nuspojave bile su pireksija, umor, glavobolja i mialgija. Pireksija i umor često su se povlačili u roku od 72 sata nakon prekida ili završetka liječenja.

### Odrasli

U kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji oboljeloj od hepatitisa C bolesnici su godinu dana liječeni lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Svi su bolesnici u ovim ispitivanjima primali 3 milijuna IU lijeka IntronA triput na tjedan. U **Tablici 1** prikazana je učestalost bolesnika koji su prijavili nuspojave (povezane s liječenjem) u kliničkim ispitivanjima jednogodišnjeg liječenja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Intenzitet nuspojava obično je bio blag do umjeren. Nuspojave prikazane u **Tablici 1** temelje se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1.** Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka IntronA, u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom

Organski sustav	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	faringitis*, virusna infekcija*
često:	bronhitis, sinusitis, herpes simplex (rezistentni), rinitis
manje često:	bakterijska infekcija
rijetko:	upala pluća <sup>§</sup> , sepsa
nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om i HBV-om

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	leukopenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo rijetko:	sarkoidoza, egzacerbacija sarkoidoze
nepoznato:	sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, reumatoидni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urticariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaksu <sup>§</sup>
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza <sup>§</sup> , hipertireoza <sup>§</sup>
vrlo rijetko:	šećerna bolest, pogoršanje šećerne bolesti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija
često:	hipokalcijemija, dehidracija, hiperuricemija, žed
vrlo rijetko:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	depresija, nesanica, anksioznost, emocionalna labilnost*, agitiranost, nervoza
često:	konfuzija, poremećaj spavanja, oslabljen libido
rijetko:	misli o samoubojstvu
vrlo rijetko:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, agresivno ponašanje (ponekad usmjeren protiv drugih), psihoza uključujući halucinacije
nepoznato:	homicidne misli, promjena psihičkog stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarni poremećaji
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	omaglica, glavobolja, poremećaj koncentracije, suha usta
često:	tremor, parestezija, hipoestezija, migrena, crvenilo uz osjećaj vrućine, somnolencija, poremećaj osjeta okusa
manje često:	periferna neuropatija
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, konvulzije, narušena svijest, encefalopatija
nepoznato:	mononeuropatije, koma <sup>§</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	
vrlo često:	zamagljen vid
često:	konjunktivitis, poremećaj vida, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku
rijetko:	retinalno krvarenje <sup>§</sup> , retinopatija (uključujući makularni edem), opstrukcija retinalne arterije ili vene <sup>§</sup> , optički neuritis, edem papile, gubitak oštine vida ili vidnog polja, pamučasta krvarenja u mrežnici <sup>§</sup>
nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, tinitus
vrlo rijetko:	gubitak slухa, poremećaj slухa
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	perikarditis
rijetko:	kardiomiopatija
vrlo rijetko:	infarkt miokarda, srčana ishemija
nepoznato:	kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev, aritmija

<b>Krvožilni poremećaji</b> često: vrlo rijetko:	hipertenzija periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	dispneja*, kašalj* epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija nosa, rinoreja, neproduktivan kašalj plućni infiltrati <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup> plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	mučnina/povraćanje, bol u abdomenu, dijarea, stomatitis, dispepsija ulcerativni stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, glositis, gingivitis, konstipacija, mekana stolica pankreatitis, ishemski kolitis, ulcerativni kolitis, krvarenje iz desni poremećaji parodonta (nespecificirani), poremećaji zuba (nespecificirani) <sup>§</sup> , pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žući</b> često: vrlo rijetko:	hepatomegalija hepatotoksičnost (uključujući fatalnu)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip*, pojačano znojenje psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće) <sup>§</sup> , makulopapularni osip, eritematozni osip, ekcem, eritem, poremećaj kože Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	mialgija, artralgija, mišićno-koštana bol artritis rabdomioliza, miozitis, grčevi u nogama, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često: vrlo rijetko:	učestalo mokrenje zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	amenoreja, bol u dojkama, dismenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije*, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bol u grudnom košu, malaksalost bol na mjestu injekcije nekroza na mjestu injekcije, edem lica
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte samo u monoterapiji lijemom IntronA

§ Vidjeti dio 4.4

# Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

Navedene nuspojave također su prijavljene i kada se IntronA primjenjivao kao monoterapija.

Nuspojave opažene tijekom liječenja hepatitisa C odgovaraju onima koje su prijavljene pri primjeni lijeka IntronA u drugim indikacijama, uz očekivano povećanje incidencije vezano uz dozu. Na primjer, u ispitivanju adjuvantnog liječenja bolesnika s melanomom visokim dozama lijeka IntronA incidencija umora, pireksije, mijalgije, neutropenije/anemije, anoreksije, mučnine i povraćanja, proljeva, zimice, simptoma nalik gripi, depresije, alopecije, promjene osjeta okusa i omaglice bila je veća nego u ispitivanjima liječenja hepatitisa C. Ozbiljnost nuspojava također se povećavala kod primjene visokih doza (66% bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 prema SZO klasifikaciji, a 14% bolesnika nuspojave stupnja 4) u odnosu na obično blagi do umjereni intenzitet nuspojava kod liječenja nižim dozama. Nuspojave su se obično kontrolirale prilagodbom doze.

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih nuspojava, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Kod primjene alfa interferona prijavljen je velik broj različitih autoimunih poremećaja i poremećaja posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitne žlezde, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombotičku trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis, neuropatijske uključujući mononeuropatijske (vidjeti i dio 4.4).

Klinički značajna odstupanja laboratorijskih nalaza, najčešće pri dozama većim od 10 milijuna IU na dan, uključuju smanjenje broja granulocita i leukocita; sniženje razine hemoglobina i broja trombocita; povećanje razine alkalne fosfataze, LDH-a, serumskog kreatinina i ureje u serumu. Prijavljena je umjerena i obično reverzibilna pancitopenija. Povećanje razine ALT-a/AST-a (SGPT/SGOT) u serumu zabilježeno je kao odstupanje u nekim ispitivanima koji nisu imali hepatitis kao i u nekim bolesnika s kroničnim hepatitismom B, što se podudaralo s nestankom virusne DNKp.

### Djeca i adolescenti

#### *Kronični hepatitis C - kombinirana terapija s ribavirinom*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenta (3 do 16 godina) 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Općenito je profil nuspojava koje su zabilježene na malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenta bio sličan onome u odraslih, premda postoji problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djece su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentil). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za > 15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za > 30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primjećen je zastoj u rastu koji je u nekim bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece prepubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, misli o samoubojstvu ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeца и adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Dodatno, promjene na mjestu davanja injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i

adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Nuspojave navedene u **Tablici 2** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 2.</b> Nuspojave prijavljene vrlo često i često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b> vrlo često: često:	virusna infekcija, faringitis gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, otitis media, apses zuba, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b> često:	novotvorina (nespecificirana)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> vrlo često: često:	anemija, neutropenija trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b> vrlo često: često:	hipotireoza <sup>§</sup> hipertireoza <sup>§</sup> , virilizacija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> vrlo često: često:	anoreksija hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperuricemija, pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	depresija, emocionalna labilnost, nesanica misli o samoubojstvu, agresivno ponašanje, konfuzija, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnabulizam, anksioznost, nervozna, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	glavobolja, omaglica hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, poremećaj koncentracije, somnolencija
<b>Poremećaji oka</b> često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
<b>Krvožilni poremećaji</b> često:	crvenilo uz osjećaj vrućine, bljedilo
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosne sluznice, rinoreja, kihanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često:	dijarea, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ulceracija usne šupljine, ulcerativni stomatitis, stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, poremećaj probavnog sustava, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> često:	poremećaj jetrene funkcije

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često:	alopecija, osip fotosenzitivna reakcija, makulopapularni osip, ekcem, akne, poremećaj kože, promjene na noktima, promjene boje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često:	enureza, poremećaj mokrenja, inkontinencija mokraće
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	<u>žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine <u>muškarci</u> : bol u testisima
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , malaksalost, razdražljivost bol u grudnom košu, astenija, edem, bol na mjestu injekcije
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob) <sup>§</sup>
<b>Ozljede i trovanja</b> često:	laceracije kože

<sup>§</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

#### 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja koji bi imali akutne kliničke manifestacije. Međutim, kao i kod svake farmakološki djelatne tvari, indicirano je simptomatsko liječenje uz često praćenje vitalnih znakova i poman nadzor bolesnika.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: interferon alfa-2b, ATK oznaka: L03A B05

IntronA je sterilan, stabilan pripravak visoko pročišćenog interferona alfa-2b proizvedenog tehnikama rekombinantne DNK. Rekombinantni interferon alfa-2b je protein topiv u vodi, molekularne težine od oko 19 300 daltona. Dobiva se iz klena *E. coli* koji nosi genetičkim inženjeringom stvoren hibridni plazmid s genom za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

Aktivnost lijeka IntronA izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), s time da 1 mg proteina rekombinantnog interferona alfa-2b odgovara  $2,6 \times 10^8$  IU. Internacionalne jedinice određuju se

usporedbom aktivnosti rekombinantnog interferona alfa-2b s aktivnošću internacionalnog referentnog pripravka humanog leukocitnog interferona koji je odredila Svjetska zdravstvena organizacija.

Interferoni su skupina malih proteinskih molekula molekularne težine od oko 15 000 do 21 000 daltona. Stanice ih proizvode i izlučuju kao odgovor na virusne infekcije ili razne sintetske i biološke tvari koje potiču njihovo izlučivanje. Utvrđene su tri glavne vrste interferona: alfa, beta i gama. Te tri glavne vrste same po sebi nisu homogene i mogu sadržavati nekoliko različitih molekularnih vrsta interferona. Poznato je više od 14 genetski različitih humanih alfa interferona. IntronA je klasificiran kao rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju na način da se vežu za specifične membranske receptore na površini stanice. Čini se da su ljudski interferonski receptori, izolirani iz humanih limfoblastoidnih (Daudi) stanica, izrazito asimetrični proteini. Selektivni su za humane, ali ne i mišje interferone, što ukazuje na postojanje specifičnosti za vrstu. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izlaganja humanim interferonima tipa 1.

Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju da, nakon što se veže za staničnu membranu, interferon pokreće složeni sljed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju umnožavanja virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotksičnosti limfocita za ciljne stanice. Pojedino ili sva navedena djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b pokazao je antiproliferativne učinke u istraživanjima u kojima su se koristile i životinjske i ljudske stanične kulture kao i presatci ljudskih tumora u životinja. Pokazao je značajno imunomodulacijsko djelovanje *in vitro*.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprečava novonastale virione da napuste stanicu.

#### Kronični hepatitis B

Postojeće kliničko iskustvo s bolesnicima koji primaju interferon alfa-2b tijekom 4 do 6 mjeseci ukazuje da liječenje može dovesti do nestanka HBV-DNK iz seruma. Primjećeno je poboljšanje histološkog nalaza jetre. U odraslih bolesnika u kojih je došlo do negativizacije HBeAg i HBV-DNK uočeno je značajno smanjenje pobola i smrtnosti.

Interferon alfa-2b (6 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 6 mjeseci) se davao djeci s kroničnim aktivnim hepatitism B. Zbog metodološkog se propusta nije mogla dokazati djelotvornost. Štoviše, djeca liječena interferonom alfa-2b imala su usporen rast, a opaženo je i nekoliko slučajeva depresije.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika koji primaju interferon u kombinaciji s ribavirinom, postignuta stopa trajnog terapijskog odgovora iznosi 47%. Bolju djelotvornost pokazala je kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (postignuta je stopa trajnog terapijskog odgovora od 61% u ispitivanju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uz ribavirin u dozi od > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom ispitivao se u 4 randomizirana klinička ispitivanja faze III sa 2552 bolesnika s kroničnim hepatitism C koji prethodno nisu liječeni interferonom. U ispitivanjima se uspoređivala djelotvornost lijeka IntronA primijenjenog u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Djelotvornost se definirala kao trajan virološki odgovor 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 100 kopija/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji

nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

IntronA se primjenjivao u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom. Većina bolesnika u ovim kliničkim ispitivanjima primala je terapiju godinu dana. Svi su bolesnici bili praćeni još 6 mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se utvrdio trajan virološki odgovor. Udjeli trajnog virološkog odgovora u skupinama bolesnika liječenih godinu dana lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom (iz dva ispitivanja) prikazani su u **Tablici 3**.

Primjena lijeka IntronA zajedno s ribavirinom povećala je najmanje dvostruko djelotvornost lijeka IntronA u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Povećana stopa terapijskog odgovora na kombinaciju lijeka IntronA i ribavirina u odnosu na stopu terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom IntronA održan je u svim podskupinama ispitanih. Relativna korist od kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom osobito je značajna u podskupinama bolesnika koje je najteže liječiti (genotip 1 i veliko virusno opterećenje) (**Tablica 3**).

Stopa odgovora u ovim je ispitivanjima bila veća što je bila bolja suradljivost bolesnika. Bez obzira na genotip virusa, bolesnici koji su primali IntronA u kombinaciji s ribavirinom koji su primili  $\geq 80\%$  propisane terapije imali su veću stopu trajnog odgovora 6 mjeseci nakon jednogodišnjeg liječenja od kojih koji su primili  $< 80\%$  propisane terapije (56% u odnosu na 32% bolesnika u ispitivanju C/I98-580).

<b>Tablica 3</b> Stopa trajnog virološkog odgovora na liječenje lijekom IntronA i ribavirinom (jedna godina liječenja) prema genotipu i virusnom opterećenju			
HCV genotip	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Svi genotipovi	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 $\leq 2$ milijuna kopija/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 $> 2$ milijuna kopija/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan)

I/R IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan)

#### *Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om*

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Općenito su u oba ispitivanja bolesnici koji su primali IntronA i ribavirin imali manju vjerojatnost za postizanje odgovora od onih koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavarin. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 4**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali pegilirani interferon alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan, ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj

težini) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 4.** Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u usporedbi s pegiliranim interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>			Ispitivanje 2 <sup>2</sup>		
	pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p-vrijednost <sup>a</sup>	pegilirani interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

mil.IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike ≥ 75 kg.

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

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

#### *Bolesnici s relapsom*

Ukupno je 345 bolesnika s relapsom bolesti nakon primjene interferona alfa liječeno u dva klinička ispitivanja lijekom IntronA kao monoterapijom ili u kombinaciji s ribavirinom. U tih je bolesnika dodavanje ribavirina lijeku IntronA povećalo djelotvornost lijeka IntronA čak 10 puta u odnosu na monoterapiju u liječenju kroničnog hepatitisa C (48,6% u odnosu na 4,7%). Ovo povećanje djelotvornosti uključivalo je nestanak HCV-a iz seruma (< 100 kopija/ml prema PCR-u), poboljšanje upalnih promjena u jetri i normalizaciju ALT-a, a mjerena su potvrđila da je bilo održano 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

#### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U veliko ispitivanje uključeno je 1071 bolesnika nakon što su u prethodnom ispitivanju liječeni nepegiliranim interferonom alfa-2b ili nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, kako bi se ocijenila postojanost trajnog virološkog odgovora te utjecaj kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja završila su 462 bolesnika, a samo je 12 od 492 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjelo relaps tijekom ovog ispitivanja.

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 97%, uz 95%-tni interval pouzdanosti [95%, 99%].

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### Kronični hepatitis C u djece i adolescenata

U djece i adolescenata provedena su tri klinička ispitivanja: dva sa standardnim interferonom i ribavirinom i jedno s pegiliranim interferonom i ribavirinom. Za bolesnike koji su primali IntronA i ribavirin bilo je manje vjerojatno da će odgovoriti na liječenje nego bolesnici koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavirin.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja i primali su IntronA u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan plus ribavirin 15 mg/kg na dan godinu dana, nakon čega ih se pratilo još 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca, 78% s genotipom 1 virusa, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenog teškim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti iz ova dva multicentrična ispitivanja te mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Sažeti rezultati ispitivanja prikazani su u **Tablici 5.**

**Tablica 5.** Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni

	<b>IntronA 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan + ribavirin 15 mg/kg na dan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\* broj bolesnika (%)

<sup>a</sup> Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja standardnim interferonom u multicentričnim kliničkim ispitivanjima. Sedamdeset posto (68/97) svih uključenih ispitanih završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih bolesnika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajne studije praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitis C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugotrajnom uklanjanju virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitis C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### *Rezultati kliničkog ispitivanja provedenog s pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom*

U multicentričnom su ispitivanju djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivim HCV-RNK liječeni peginterferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup>

jedanput na tjedan i ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b i ribavirina (vidjeti dio 4.4 u Sažetu opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i ribavirin). Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 6**.

**Table 6.** Stope trajnog virološkog odgovora ( $n^{a,b}$  (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitani n = 107

	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanih koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanih s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ( $\geq 600 000$  IU/ml) 48 tjedana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka IntronA ispitivana je u zdravih dobrovoljaca nakon jedne suputano primijenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> odnosno 10 milijuna IU, nakon intramuskularno primjenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> i nakon 30-minutne intravenske infuzije. Srednje koncentracije interferona u serumu nakon suputane i intramuskularne injekcije bile su slične.  $C_{max}$  je postignut 3 do 12 sati nakon primjene niže doze, odnosno 6 do 8 sati nakon primjene više doze. Poluvrijeme eliminacije interferona nakon injekcije bilo je približno 2 do 3 sata nakon suputane, odnosno 6 do 7 sati nakon intramuskularne injekcije. Razine u serumu bile su ispod razine mjerljivosti 16 sati nakon suputane i 24 sata nakon intramuskularne primjene. Bioraspoloživost je bila veća od 100% i nakon suputane i nakon intramuskularne primjene.

Nakon intravenske primjene, razina interferona u serumu dostigla je vršne vrijednosti (135 do 273 IU/ml) do kraja infuzije, a zatim počela opadati nešto većom brzinom nego nakon suputane ili intramuskularne primjene lijeka, da bi postala nemjerljiva 4 sata nakon infuzije. Poluvrijeme eliminacije bilo je otprilike 2 sata.

Razine interferona u mokraći bile su ispod razine mjerljivosti nakon svakog od tri puta primjene.

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su primali IntronA u kliničkim ispitivanjima pod nadzorom tvrtke Schering-Plough. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika koji se razvijaju u sistemski liječenih bolesnika s karcinomom iznosi 2,9%, a u bolesnika s kroničnim hepatitisom 6,2%. Mjerljivi titar protutijela je nizak u gotovo svim slučajevima i u pravilu nije povezan s gubitkom odgovora na terapiju ili nekom drugom autoimunom pojmom. U bolesnika s hepatitisom nije zabilježen gubitak odgovora na terapiju koji bi bio povezan s niskim titrom protutijela.

### Djeca i adolescenti

Farmakokinetička svojstva nakon višestrukih doza IntronA injekcija i ribavirin kapsula u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C, u dobi između 5 i 16 godina, sažeta su u **Tablici 7**.

Farmakokinetike lijeka IntronA i ribavirina (normalizirane doze) slične su u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 7.</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza lijeka IntronA i ribavirin kapsula primjenjenih u djece ili adolescenata s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Ribavirin 15 mg/kg na dan podijeljeno u 2 doze (n=17)	IntronA 3 milijuna IU/m <sup>2</sup> triput na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Pravidan klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određen

\* AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) za ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) za IntronA

### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracije ribavirina u sjemenoj su tekućini približno dvostruko veće nego u serumu. Ipak, procjena sustavne izloženosti partnerice ribavirinu nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom pokazuje da je ona izuzetno mala u usporedbi s terapijskim koncentracijama ribavirina u plazmi.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iako se općenito smatra da su interferoni specifični za vrstu, provedena su istraživanja toksičnosti na životinjama. Injekcije humanog rekombinantnog interferona alfa-2b tijekom najviše tri mjeseca nisu pokazale toksičnost u miševa, štakora i zečeva. Svakodnevna primjena doza od  $20 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca cynomolgus majmunima nije uzrokovala značajnu toksičnost. Toksičnost je utvrđena u majmuna koji su primali dozu od  $100 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca.

U istraživanjima uporabe interferona u nečovjekolikih primata opaženi su poremećaji menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 4.4).

Rezultati istraživanja reprodukcije na životinjama pokazuju da rekombinantni interferon alfa-2b nije bio teratogen u štakora ni kunića, niti je nepovoljno utjecao na skotnost, razvoj fetusa i reproduktivnu sposobnost potomaka štakora koji su primali lijek. Pokazalo se da interferon alfa-2b ima abortivno djelovanje u *Macaca mulatta* (rezus majmuna) u dozi 90 odnosno 180 puta većoj od doze preporučene za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>. Pobačaji su zabilježeni u svim doznim skupinama (7,5 milijuna, 15 milijuna i 30 milijuna IU/kg), a njihova je incidencija bila statistički značajna u skupinama koje su primale srednju i visoku dozu (koje su odgovarale 90 odnosno 180 puta većim dozama od preporučenih za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>) u odnosu na kontrolne životinje. Poznato je da visoke doze drugih oblika interferona alfa i beta imaju dozi sukladne anovulatorne i abortivne učinke u rezus majmuna.

Istraživanja mutagenosti interferona alfa-2b nisu pokazala štetne učinke.

### IntronA s ribavirinom

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati pretkliničkih ispitivanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora kojima se davao ribavirin (vidjeti dio 5.3 i Sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol, ako se IntronA daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
m-krezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon prvog otvaranja spremnika: Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, nakon što se otvorи, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Kako bi se olakšao transport, otopina se unutar roka valjanosti može prije primjene čuvati na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevnog razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevnog razdoblja, ne smije se vratiti u hladnjak na ponovno čuvanje i mora se baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

3 ml otopine (što odgovara 18 milijuna IU) sadržane u višedoznoj bočici (staklo tipa I), s čepom (halobutilna guma) u (aluminijskom) "flip-off" zatvaraču, s (polipropilenskim) poklopcem.

IntronA je dostupan kao:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igle za injekciju i 144 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba paziti da se odabere odgovarajući farmaceutski oblik i doza.

IntronA otopina za injekciju ili infuziju može se injicirati odmah nakon izvlačenja odgovarajuće doze iz boćice pomoću sterilne injekcijske štrcaljke.

Detaljne upute za supkutnu primjenu nalaze se u uputi o lijeku (vidjeti dio „Kako da si sami date injekciju lijeka IntronA“).

Priprema lijeka IntronA za intravensku infuziju: Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti boćica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice(a), doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u PVC vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

**Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled IntronA otopine za injekciju ili infuziju, zbog moguće pojave vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/023  
EU/1/99/127/024  
EU/1/99/127/025  
EU/1/99/127/026  
EU/1/99/127/041  
EU/1/99/127/042  
EU/1/99/127/045  
EU/1/99/127/046  
EU/1/99/127/047

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. ožujka 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. ožujka 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna bočica otopine za injekciju ili infuziju sadrži 25 milijuna IU rekombinantnog interferona alfa-2b, proizvedenog na *E. coli* tehnologijom rekombinantne DNK, u 2,5 ml otopine.

Jedan ml otopine sadrži 10 milijuna IU interferona alfa-2b.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Otopina za injekciju ili infuziju.

Bistra i bezbojna otopina.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

#### Kronični hepatitis B

Liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism B koji imaju dokazanu replikaciju virusa hepatitisa B (prisutnost DNK virusa hepatitisa B (HBV-DNK) i antiga hepatitisa B (HBeAg)), povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) te histološki dokazanu aktivnu upalu i/ili fibrozu jetre.

#### Kronični hepatitis C

Prije početka liječenja lijekom IntronA treba uzeti u obzir rezultate kliničkih ispitivanja u kojima je IntronA uspoređen s pegiliranim interferonom (vidjeti dio 5.1).

#### *Odrasli bolesnici*

IntronA je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s kroničnim hepatitism C koji imaju povišene vrijednosti transaminaza bez dekompenzacije jetre i pozitivan nalaz RNK virusa hepatitisa C (HCV-RNK) (vidjeti dio 4.4).

U ovoj je indikaciji IntronA najbolje primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA je u kombinaciji s ribavirinom indiciran za liječenje djece u dobi od 3 i više godina te adolescentata koji imaju kronični hepatitis C, nisu prethodno liječeni, nemaju dekompenzaciju jetre i imaju pozitivan nalaz HCV-RNK.

Kad se odlučuje da se liječenje ne odgađa do odrasle dobi, bitno je uzeti u obzir da je kombinirana terapija dovela do zastoja u rastu koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Odluku o liječenju treba donijeti za svakog bolesnika pojedinačno (vidjeti dio 4.4).

#### Leukemija vlasastih stanica

Liječenje bolesnika s leukemijom vlasastih stanica.

### Kronična mijeloična leukemija

#### *Monoterapija*

Liječenje odraslih bolesnika s Philadelphia kromosomom ili kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim nalazom bcrabl translokacije.

Kliničko iskustvo pokazuje da se u većine liječenih bolesnika može postići jači ili slabiji hematološki i citogenetski odgovor. Jaki citogenetski odgovor definiran je kao  $< 34\%$  Ph+ leukemičnih stanica u koštanoj srži, dok je slabiji odgovor definiran kao  $\geq 34\%$ , ali  $< 90\%$  Ph+ stanica u koštanoj srži.

#### *Kombinirana terapija*

Pokazalo se da kombinacija interferona alfa-2b i citarabina (Ara-C) primijenjena tijekom prvih 12 mjeseci liječenja značajno povećava stopu jakog citogenetskog odgovora i značajno produljuje ukupno trogodišnje preživljenje u odnosu na monoterapiju interferonom alfa-2b.

### Multipli mijelom

Kao terapija održavanja u bolesnika koji su postigli objektivnu remisiju (smanjenje mijelomske proteina za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije.

Dosadašnje kliničko iskustvo pokazuje da terapija održavanja interferonom alfa-2b produljuje fazu platoa, međutim učinci na ukupno preživljenje još nisu konačno dokazani.

### Folikularni limfom

Liječenje folikularnog limfoma s velikim tumorskim opterećenjem, kao dodatak odgovarajućoj kombiniranoj uvodnoj kemoterapiji, primjerice protokolu nalik na CHOP. Veliko tumorsko opterećenje definira se kao postojanje najmanje jednog od sljedećih nalaza: velika tumorska masa ( $> 7$  cm), zahvaćenost triju ili više limfnih čvorova (svaki  $> 3$  cm), sustavni simptomi (gubitak tjelesne težine  $> 10\%$ , pireksija  $> 38^\circ\text{C}$  dulje od 8 dana ili noćno znojenje), splenomegalija koja prelazi granicu pupka, opstrukcija važnih organa ili kompresijski sindrom, zahvaćenost orbite ili epiduralnih struktura, serozni izljev ili leukemija.

### Karcinoid

Liječenje karcinoida s metastazama u limfnim čvorovima ili jetri i "karcinoidnim sindromom".

### Maligni melanom

Kao adjuvantna terapija u bolesnika u kojih je tumor kirurški odstranjen, ali u kojih postoji velik rizik od ponovne sistemske pojave bolesti, npr. u bolesnika s primarnom ili rekurentnom (kliničkom ili patološkom) zahvaćenošću limfnih čvorova.

## **4.2 Doziranje i način primjene**

Liječenje mora započeti liječnik s iskustvom u liječenju takve bolesti.

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba odabrati odgovarajući farmaceutski oblik i dozu.

Ako se tijekom liječenja lijekom IntronA u bilo kojoj indikaciji razviju nuspojave, treba prilagoditi dozu ili privremeno prekinuti terapiju dok se nuspojave ne povuku. Ako se nakon primjerene prilagodbe doze razvije trajna ili rekurentna nepodnošljivost ili dođe do progresije bolesti, treba obustaviti liječenje lijekom IntronA. Prema odluci liječnika, bolesnik si tijekom terapije održavanja može sam primjenjivati dozu lijeka suputano.

### Kronični hepatitis B

Preporučena doza kreće se u rasponu od 5 do 10 milijuna IU i daje se suputano triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 4 do 6 mjeseci.

Primjenjenu dozu treba smanjiti za 50% u slučaju pojave hematoloških poremećaja (leukociti  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulociti  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombociti  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liječenje se mora prekinuti u slučaju teške leukopenije ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), teške neutropenije ( $< 750/\text{mm}^3$ ) ili teške trombocitopenije ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

Ako nema poboljšanja nalaza HBV-DNK u serumu nakon 3 do 4 mjeseca liječenja (najvećom podnošljivom dozom), treba obustaviti liječenje lijekom IntronA, što vrijedi za sve bolesnike.

### Kronični hepatitis C

#### *Odrasli*

IntronA se odraslim bolesnicima daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan), bilo da se primjenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom.

#### *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti*

IntronA se daje supkutano u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan) u kombinaciji s kapsulama ili oralnom otopinom ribavirina koje se uzimaju svakoga dana u dvije odvojene peroralne doze uz obrok (ujutro i navečer).

(Pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin kapsule za dozu ribavirin kapsula i smjernice za prilagodbu doze u kombiniranoj terapiji. Za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine < 47 kg ili bolesnike koji ne mogu progutati kapsule, vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka ribavirin oralna otopina).

#### *Bolesnici s relapsom (odrasli)*

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom. Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 6 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom 6 mjeseci.

#### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (odrasli)*

Djelotvornost lijeka IntronA pojačava se kada se daje u kombinaciji s ribavirinom. IntronA se treba primjenjivati samostalno uglavnom u bolesnika koji ne podnose ribavirin ili im je on kontraindiciran.

##### - IntronA u kombinaciji s ribavirinom

Na temelju rezultata kliničkih ispitivanja s dostupnim podacima za 12 mjeseci liječenja, preporučuje se liječiti bolesnike lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom tijekom najmanje 6 mjeseci.

Liječenje treba nastaviti još 6 mjeseci (tj. ukupno 12 mjeseci) u bolesnika koji imaju negativan nalaz HCV-RNK nakon 6 mjeseci terapije, zaraženi su virusom genotipa 1 (što je utvrđeno iz uzorka uzetog prije početka liječenja) i imali su veliko virusno opterećenje prije početka liječenja.

Kod odluke o produljenju liječenja na 12 mjeseci moraju se uzeti u obzir drugi negativni prognostički faktori (dob iznad 40 godina, muški spol, premoštavajuća fibroza).

Bolesnici koji u kliničkim ispitivanjima nisu pokazali virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti) nakon 6 mjeseci liječenja, nisu razvili trajan virološki odgovor (HCV-RNK ispod donje granice mjerljivosti 6 mjeseci nakon prestanka liječenja).

##### - IntronA kao monoterapija

Optimalno trajanje liječenja samo lijekom IntronA još nije potpuno utvrđeno, no savjetuje se liječenje u trajanju između 12 i 18 mjeseci.

Preporučuje se liječiti bolesnike samo lijekom IntronA najmanje 3 do 4 mjeseca, nakon čega se mora odrediti status HCV-RNK. Liječenje treba nastaviti u bolesnika u kojih je nalaz HCV-RNK negativan.

#### *Bolesnici koji prethodno nisu bili liječeni (djeca i adolescenti)*

Djelotvornost i sigurnost lijeka IntronA u kombinaciji s ribavirinom ispitivane su u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni zbog kroničnog hepatitisa C.

#### *Trajanje liječenja u djece i adolescenata*

- Genotip 1: preporučeno trajanje liječenja je godinu dana. Bolesnici koji nisu postigli virološki odgovor u 12. tjednu terapije najvjerojatnije neće postići trajan virološki odgovor (negativna prediktivna vrijednost 96%). Zato se preporučuje obustaviti liječenje u djece i adolescenata koji

primaju kombinaciju IntronA/ribavirin ako im razina HCV-RNK u 12. tijednu padne za  $< 2 \log_{10}$  u odnosu na vrijednost prije liječenja ili ako imaju mjerljivu razinu HCV-RNK u 24. tijednu liječenja.

- Genotipovi 2 ili 3: preporučeno trajanje liječenja je 24 tjedna.

#### Leukemija vlasastih stanica

Preporučena doza je 2 milijuna IU/m<sup>2</sup> primijenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan) i za splenektomirane i za nesplenektomirane bolesnike. U većine bolesnika s leukemijom vlasastih stanica dolazi do normalizacije jedne ili više hematoloških varijabli unutar jednog do dva mjeseca liječenja lijekom IntronA. Za poboljšanje svih triju hematoloških varijabla (broj granulocita, broj trombocita i razina hemoglobina) može biti potrebno 6 mjeseci ili dulje. Ovaj se režim liječenja mora održati, osim u slučaju nagle progresije bolesti ili jakih znakova nepodnošenja lijeka.

#### Kronična mijeloična leukemija

Preporučena doza lijeka IntronA je 4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> primijenjena supkutano svakoga dana. Neki su bolesnici imali koristi od svakodnevne supkutane primjene lijeka IntronA u dozi od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> zajedno s citarabinom (Ara-C) primjenjenim supkutano u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup> svakodnevno tijekom 10 dana u mjesecu (do maksimalne dnevne doze od 40 mg). Kada je broj bijelih krvnih stanica pod kontrolom, treba primijeniti najveću podnošljivu dozu lijeka IntronA (4 do 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan) kako bi se održala hematološka remisija.

Liječenje lijekom IntronA mora se obustaviti nakon 8 do 12 tjedana liječenja ako se nije postigla barem djelomična hematološka remisija ili klinički značajna citoreduksija.

#### Multipli mijelom

##### Terapija održavanja

U bolesnika koji su u fazi platoa (smanjenje mijelomske proteinove za više od 50%) nakon početne uvodne kemoterapije, interferon alfa-2b može se primijeniti kao monoterapija, supkutano, u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan (svaki drugi dan).

#### Folikularni limfom

Interferon alfa-2b može se primjenjivati potkožno u dozi od 5 milijuna IU triput na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 18 mjeseci kao adjuvantna terapija uz kemoterapiju. Savjetuje se primjena protokola poput CHOP, premda kliničko iskustvo postoji isključivo s primjenom CHVP protokola (kombinacija ciklofosfamida, doktorubicin, tenipozida i prednizolona).

#### Karcinoid

Uobičajena doza je 5 milijuna IU (3 do 9 milijuna IU) primijenjena supkutano triput na tjedan (svaki drugi dan). Bolesnicima s uznapredovalom bolešću može biti potrebna dnevna doza od 5 milijuna IU. Liječenje se mora privremeno prekinuti tijekom i nakon operacije. Liječenje se može nastaviti sve dok bolesnik reagira na interferon alfa-2b.

#### Maligni melanom

Kao uvodna terapija interferon alfa-2b se primjenjuje intravenski u dozi od 20 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan, 5 dana u tjednu tijekom 4 tjedna. Izračunata doza interferona alfa-2b dodaje se u otopinu natrijevog klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) i primjenjuje u obliku 20-minutne infuzije (vidjeti dio 6.6). Kao terapija održavanja preporučuje se supkutana primjena doze od 10 milijuna IU/m<sup>2</sup> tri dana na tjedan (svaki drugi dan) tijekom 48 tjedana.

Ako se tijekom liječenja interferonom alfa-2b razviju teške nuspojave, osobito ako broj granulocita padne na  $< 500/\text{mm}^3$  ili se vrijednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST) povise na  $> 5 \times$  iznad gornje granice normale, treba privremeno prekinuti liječenje dok se nuspojava ne povuče. Ponovno liječenje interferonom alfa-2b mora se započeti 50% nižom dozom od prethodne. Ako se nepodnošenje lijeka održi i nakon prilagodbe doze ili ako broj granulocita padne na  $< 250/\text{mm}^3$  ili ALT/AST porastu na  $> 10 \times$  iznad gornje granice normale, liječenje interferonom alfa-2b mora se obustaviti.

Iako optimalna (minimalna) doza za postizanje potpune kliničke koristi nije poznata, bolesnici se moraju liječiti preporučenim dozama, uz opisano smanjenje doze zbog toksičnosti.

IntronA se može primijeniti pomoću staklenih ili plastičnih injekcijskih štrcaljki za jednokratnu primjenu.

#### 4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Teška srčana bolest u anamnezi, primjerice nekontrolirano kongestivno zatajenje srca, nedavni infarkt miokarda, teške aritmije.
- Teško oštećenje bubrežne ili jetrene funkcije, uključujući ono prouzročeno metastazama.
- Epilepsija i/ili ugroženost funkcije središnjeg živčanog sustava (SŽS) (vidjeti dio 4.4).
- Kronični hepatitis s dekompenziranom cirozom jetre.
- Kronični hepatitis u bolesnika koji se liječe ili su se nedavno liječili imunosupresivima, osim kratkotrajnog prekida liječenja kortikosteroidima.
- Autoimuni hepatitis, autoimuna bolest u anamnezi, imunosuprimirani primatelji presatka.
- Postojeća bolest štitne žlijezde, osim ako se može kontrolirati konvencionalnom terapijom.
- Kombinirana primjena lijeka IntronA i telbivudina.

##### Djeca i adolescenti

- Postojeća teška psihijatrijska bolest ili anamneza takve bolesti, osobito teška depresija, misli o samoubojstvu ili pokušaj samoubojstva.

##### Liječenje u kombinaciji s ribavirinom

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

#### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

##### Psihijatrijski poremećaji i bolesti središnjeg živčanog sustava (SŽS)

U nekim su bolesnika primijećeni teški učinci na središnji živčani sustav, osobito depresija, misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva, za vrijeme liječenja lijekom IntronA te čak i nakon obustave liječenja, uglavnom tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja. Među djecom i adolescentima koji su bili liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom misli o samoubojstvu i pokušaj samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog razdoblja praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeca i adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju). U bolesnika liječenih alfa interferonom opaženi su drugi učinci na SŽS, uključujući agresivno ponašanje (ponekad usmjeren protiv drugih, poput homicidalnih ideja), bipolarne poremećaje, maniju, konfuziju i promjene psihičkog stanja. Bolesnike treba pomno nadzirati kako bi se uočili znakovi ili simptomi psihijatrijskih poremećaja. Pojave li se takvi simptomi, odgovorni liječnik treba imati na umu moguću ozbiljnost ovih nuspojava te razmotriti potrebu za odgovarajućim liječenjem. Ako psihijatrijski simptomi potraju ili se pogoršaju, ili se ustanove misli o samoubojstvu ili ubojstvu, preporučuje se obustaviti liječenje lijekom IntronA te pratiti stanje bolesnika i po potrebi osigurati intervenciju psihijatra.

##### *Bolesnici s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima:*

Ako se procijeni da je neophodno liječenje interferonom alfa-2b u odraslih bolesnika s postojećim ili u anamnezi zabilježenim teškim psihijatrijskim poremećajima, liječenje smije započeti isključivo nakon individualnog dijagnostičkog i terapijskog zbrinjavanja psihičkog poremećaja.

- Kontraindicirana je primjena interferona alfa-2b u djece i adolescenta s postojećim teškim psihijatrijskim bolestima ili anamnezom takvih bolesti (vidjeti dio 4.3).

##### *Bolesnici koji uživaju/zlorabe sredstva ovisnosti:*

Bolesnici zaraženi HCV-om koji istodobno uživaju sredstva ovisnosti (alkohol, kanabis i sl.) izloženi su povećanom riziku za razvoj psihijatrijskih poremećaja ili egzacerbacije postojećih psihijatrijskih

poremećaja kad se liječe alfa interferonima. Ako se procijeni da je liječenje interferonom alfa u takvih bolesnika neophodno, prije započinjanja liječenja treba pažljivo provjeriti postoje li popratne psihijatrijske bolesti ili rizik od uživanja sredstava ovisnosti te ih na odgovarajući način zbrinuti. Po potrebi treba primijeniti interdisciplinarni pristup u procjeni stanja, liječenju i praćenju takvog bolesnika, uz pomoć psihoterapeuta/psihijatra ili specijalista za liječenje ovisnosti. Bolesnike treba pomno nadzirati tijekom pa i nakon obustave liječenja. Preporučuje se rana intervencija u slučaju ponovne pojave ili pojave novog psihijatrijskog poremećaja i uživanja sredstava ovisnosti.

### **Djeca i adolescenti: rast i razvoj (kronični hepatitis C)**

Za vrijeme liječenja kombiniranom terapijom interferonom (standardnim i pegiliranim) i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana u bolesnika u dobi od 3 do 17 godina čest je bio gubitak tjelesne težine i zastoj u rastu (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Dugoročniji podaci u djece liječene kombiniranom terapijom standardnim interferonom i ribavirinom također ukazuju na značajno usporenje rasta (smanjenje za > 15 percentila na percentilnoj krivulji rasta u odnosu na početnu vrijednost) u 21% djece (n=20), unatoč tome što je od liječenja prošlo više od 5 godina. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja.

#### *Procjena omjera koristi i rizika za svako pojedino dijete:*

Očekivanu korist od liječenja treba pažljivo odvagnuti u odnosu na nalaze o sigurnosti primjene u djece i adolescenata zabilježene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

- Važno je uzeti u obzir da kombinirana terapija izaziva zastoj rasta koji je u nekih bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi.
- Rizik treba vagati u odnosu na karakteristike bolesti u djeteta, kao što su dokaz progresije bolesti (naročito fibroza), popratne bolesti koje mogu negativno utjecati na progresiju bolesti (kao što je istodobna infekcija HIV-om) te prognostičke faktore odgovora (HCV genotip i virusno opterećenje).

Kad god je to moguće, dijete treba liječiti nakon pubertetskog zamaha rasta kako bi se smanjio rizik od zastoja u rastu. Nema podataka o dugotrajnim učincima na spolno sazrijevanje.

### *Reakcije preosjetljivosti*

Tijekom liječenja lijekom IntronA rijetko su zabilježene akutne reakcije preosjetljivosti (npr. urtikarija, angioedem, bronhokonstrikcija, anafilaksija) na interferon alfa-2b. Razvije li se takva reakcija, prekinite davanje lijeka i uvedite odgovarajuću terapiju. Prolazni osipi ne zahtijevaju prekid liječenja.

*Neželjeni učinci uključujući produljeno vrijeme zgrušavanja krvi i poremećaje funkcije jetre*  
Umjereni do teški neželjeni učinci mogu zahtijevati promjenu režima doziranja ili, u nekim slučajevima, prekid liječenja lijekom IntronA. IntronA povećava rizik od dekompenzacije jetre i smrti u bolesnika s cirozom.

Liječenje lijekom IntronA treba prekinuti u bolesnika s kroničnim hepatitisom u kojih se produlji vrijeme zgrušavanja krvi jer to može ukazivati na dekompenzaciju jetre.

Svakog bolesnika u kojeg dođe do poremećaja jetrene funkcije tijekom liječenja lijekom IntronA mora se pomno nadzirati, a liječenje se mora prekinuti u slučaju pogoršanja znakova i simptoma.

U bolesnika s cirozom moraju se pomno nadzirati jetreni enzimi i funkcija jetre.

### *Hipotenzija*

Tijekom liječenja lijekom IntronA ili u roku od dva dana nakon primitka lijeka može nastupiti hipotenzija, koja može zahtijevati suportivno liječenje.

### *Potreba za primjerenom hidracijom*

U bolesnika koji se liječe lijekom IntronA mora se održavati primjereni hidracija jer je u nekih bolesnika opažena hipotenzija zbog nedostatka tekućine. Možda će biti potrebna nadoknada tekućine.

### *Pireksija*

Iako pireksija može biti povezana sa sindromom nalik gripi koji je prijavljen često tijekom liječenja interferonom, moraju se isključiti drugi uzroci uporne pireksije.

### *Bolesnici s iscrpljujućim bolestima*

IntronA mora se primjenjivati s oprezom u bolesnika s iscrpljujućim bolestima, poput onih s anamnezom plućne bolesti (npr. kronična opstruktivna plućna bolest) ili onih sa šećernom bolešću sklonih ketoacidozi. Potreban je oprez i u bolesnika s poremećajima koagulacije (npr. tromboflebitisom ili plućnom embolijom) ili teškom mijelosupresijom.

### *Bolesti pluća*

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.5). U svakog bolesnika koji razvije pireksiju, kašalj, dispneju ili druge respiratorne simptome mora se napraviti rendgenska snimka pluća. Ako se na rendgenskoj snimci pluća otkriju plućni infiltrati ili se dokaže oštećenje plućne funkcije, bolesnika se mora pomno nadzirati te po potrebi obustaviti liječenje interferonom alfa. Iako su takva stanja prijavljena češće u bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom alfa, prijavljena su i u bolesnika s onkološkim bolestima liječenih interferonom alfa. Čini se da su brz prekid liječenja interferonom alfa i primjena kortikosteroida povezani s povlačenjem plućnih nuspojava.

### *Očne nuspojave*

U rijetkim slučajevima nakon liječenja alfa interferonima prijavljene očne nuspojave (vidjeti dio 4.8), uključujući retinalna krvarenja, pamučaste eksudate, seroznu ablaciјu mrežnice te opstrukciju retinalne arterije ili vene. Svi bolesnici trebaju obaviti oftalmološki pregled prije početka liječenja.

Svakom bolesniku koji se žali na promjene oštine vida ili vidnog polja ili druge oftalmološke simptome tijekom liječenja lijekom IntronA mora se odmah učiniti temeljni oftalmološki pregled. Za vrijeme liječenja lijekom IntronA preporučuje se periodički obavljati pregled vida, osobito u bolesnika s poremećajima koji mogu biti povezani s retinopatijom, poput šećerne bolesti ili hipertenzije. U bolesnika u kojih se razviju novi ili pogoršaju postojeći oftalmološki poremećaji treba razmotriti obustavu lijeka IntronA.

### *Suženje svijesti, koma i encefalopatija*

U nekim bolesnika, obično starijih, liječenih većim dozama, zabilježeni su značajnije suženje svijesti i koma, uključujući i slučajeve encefalopatije. Premda su ovi učinci općenito reverzibilni, nekolicini je bolesnika za potpun oporavak trebalo do tri tjedna. Vrlo rijetko su pri visokim dozama lijeka IntronA nastupile konvulzije.

### *Bolesnici s postojećim srčanim poremećajima*

Odrasle bolesnike s anamnezom kongestivnog zatajenja srca, infarkta miokarda i/ili prethodnih ili postojećih poremećaja srčanog ritma kojima je potrebno liječenje lijekom IntronA mora se pomno nadzirati. U bolesnika s već postojećim srčanim poremećajima i/ili uznapredovalim malignim tumorom preporučuje se snimiti elektrokardiograme prije i tijekom liječenja. Srčane aritmije (prvenstveno supraventrikularne) obično dobro reagiraju na konvencionalnu terapiju, ali mogu zahtijevati obustavu liječenja lijekom IntronA. Nema podataka u djece ili adolescenata sa srčanom bolešću u anamnezi.

### *Hipertrigliceridemija*

Primjećene su, ponekad teške, hipertrigliceridemija i egzacerbracija hipertrigliceridemije. Stoga se preporučuje praćenje razine lipida.

### *Bolesnici s psorijazom i sarkoidozom*

S obzirom da je prijavljeno da interferon alfa uzrokuje pogoršanje postojeće psorijaze i sarkoidoze, primjena lijeka IntronA u bolesnika s psorijazom ili sarkoidozom preporučuje se samo ako očekivana korist opravdava mogući rizik.

### *Odbacivanje presatka bubrega i jetre*

Preliminarni podaci ukazuju da terapija interferonom alfa može biti povezana s većom stopom odbacivanja presatka bubrega. Prijavljen je i odbacivanje presatka jetre.

### *Autoantitijela i autoimuni poremećaji*

Tijekom liječenja interferonima alfa prijavljen je razvoj autoantitijela i autoimunih poremećaja. Bolesnici s predispozicijom za razvoj autoimunih poremećaja mogu biti izloženi povećanom riziku. Bolesnike sa znakovima ili simptomima koji odgovaraju autoimunim poremećajima treba pažljivo pregledati te ponovno procijeniti rizik i korist nastavka terapije interferonom (vidjeti i dio 4.4 Kronični hepatitis C, Monoterapija (poremećaji štitne žlezde) i dio 4.8). U bolesnika s kroničnim hepatitisom C liječenih interferonom prijavljeni su slučajevi sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (VKH). Taj je sindrom granulomatozni upalni poremećaj koji zahvaća oči, slušni sustav, moždane ovojnice i kožu. Ako se posumnja na VKH sindrom, treba prekinuti antivirusno liječenje i razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.8).

### *Istodobna kemoterapija*

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, dokosorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika od toksičnih učinaka (težinu i trajanje), koji mogu ugroziti život bolesnika ili dovesti do smrti kao posljedice istodobno primijenjenog lijeka. Najčešće prijavljene nuspojave koje mogu biti opasne po život ili dovesti do smrtnog ishoda uključuju mukozitis, dijareju, neutropenu, oštećenje funkcije bubrega i poremećaj ravnoteže elektrolita. S obzirom na rizik od povećane toksičnosti, doze lijeka IntronA i istodobno primijenjenih kemoterapeutika moraju se pažljivo prilagoditi (vidjeti dio 4.5). Kada se IntronA primjenjuje s hidroksurejom, može se povećati učestalost i težina kožnog vaskulitisa.

### *Kronični hepatitis C*

#### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Svim bolesnicima uključenima u klinička ispitivanja kroničnog hepatitisa C učinjena je biopsija jetre prije uključenja, no u nekim je slučajevima (tj. u bolesnika s genotipom 2 i 3) moguće započeti liječenje bez histološke potvrde bolesti. Treba proučiti važeće smjernice o liječenju kroničnog hepatitisa C kako bi se procijenila potreba za biopsijom jetre prije početka liječenja.

### *Monoterapija*

U rijetkim su slučajevima odrasli bolesnici liječeni lijekom IntronA zbog kroničnog hepatitisa C razvili poremećaj rada štitne žlezde, bilo hipotireozu ili hipertireozu. U kliničkim ispitivanjima u kojima se primjenjivao IntronA ukupno je 2,8% bolesnika razvilo poremećaje funkcije štitne žlezde. Poremećaji su regulirani konvencionalnom terapijom za poremećaje funkcije štitne žlezde. Nije poznat mehanizam kojim IntronA može mijenjati status štitne žlezde. Prije početka liječenja kroničnog hepatitisa C lijekom IntronA moraju se izmjeriti razine hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH) u serumu. Svaki utvrđeni poremećaj štitne žlezde mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Ako bolesnik tijekom primjene lijeka IntronA razvije simptome koji ukazuju na moguću disfunkciju štitne žlezde, mora se odrediti razina TSH-a. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde liječenje lijekom IntronA može se nastaviti samo ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Prekidom primjene lijeka IntronA nije se popravila funkcija štitne žlezde poremećena tijekom liječenja (vidjeti i Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente).

### *Dodatno praćenje rada štitne žlezde specifično za djecu i adolescente*

U približno 12% djece liječene kombiniranom terapijom interferonom alfa-2b i ribavirinom došlo je do povišenja vrijednosti hormona koji stimulira štitnu žlezdu (TSH). Dodatnih 4% imalo je prolazno sniženje vrijednosti TSH ispod donje granice normale. Prije početka liječenja lijekom IntronA mora se izmjeriti koncentracija TSH-a i svaka nepravilnost funkcije štitne žlezde koja se tada otkrije mora se liječiti konvencionalnom terapijom. Liječenje lijekom IntronA smije započeti ako se razina TSH-a može lijekovima održavati u granicama normale. Primjećen je poremećaj rada štitne žlezde za vrijeme liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U slučaju poremećaja rada štitne žlezde potrebno je procijeniti status štitne žlezde u bolesnika i liječiti ga sukladno kliničkom stanju. Djecu i

adolescente treba kontrolirati svaka 3 mjeseca kako bi se uočili eventualni znakovi poremećaja funkcije štitne žlezde (npr. TSH).

#### *Istodobna infekcija HCV-om i HIV-om*

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) mogu biti izloženi većem riziku za razvoj laktacidoze. Potreban je oprez kada se IntronA i ribavirin dodaju u vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin). Bolesnici liječeni lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom i zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije.

Bolesnici istodobno zaraženi HIV-om s uznapredovanom cirozom jetre koji primaju vrlo djelotvornu antiretrovirusnu terapiju mogu imati povećan rizik od dekompenzacije jetre i smrti. Dodavanje interferona alfa, samih ili u kombinaciji s ribavirinom, može povećati rizik u ovoj podskupini bolesnika.

#### *Istodobna infekcija HCV-om i HBV-om*

U bolesnika istodobno zaraženih virusima hepatitisa B i C koji se liječe interferonom prijavljeni su slučajevi reaktivacije hepatitisa B (neki od njih s teškim posljedicama). Čini se da je učestalost takve reaktivacije niska.

Prije početka liječenja interferonom zbog hepatitisa C, u svih je bolesnika potrebno napraviti probir na hepatitis B; bolesnike istodobno zaražene hepatitisom B i C tada se mora pratiti i liječiti sukladno važećim kliničkim smjernicama.

#### *Bolesti zuba i parodonta*

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom prijavljene su bolesti zuba i parodonta koje mogu dovesti do gubitka zuba. Uz to, i suhoća usta može štetno djelovati na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajne kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom. Bolesnici moraju temeljito prati zube dva puta na dan i redovito obavljati pregledе zuba. Osim toga, neki bolesnici mogu i povraćati. U tom slučaju bolesnicima treba savjetovati da nakon povraćanja temeljito isperu usta.

#### Laboratorijske pretrage

Standardne hematološke i biokemijske pretrage krvi (kompletna i diferencijalna krvna slika, broj trombocita, elektroliti, jetreni enzimi, serumski proteini, serumski bilirubin i serumski kreatinin) moraju se provesti u svih bolesnika prije početka i povremeno tijekom sustavnog liječenja lijekom IntronA.

Tijekom liječenja hepatitisa B ili C preporučeni raspored provođenja pretraga je u 1., 2., 4., 8., 12. i 16. tjednu te nakon toga svaki drugi mjesec sve dok traje liječenje. Ako se razina ALT-a tijekom liječenja lijekom IntronA povisi 2 ili više puta iznad početne vrijednosti, liječenje lijekom IntronA smije se nastaviti samo ako nema znakova i simptoma oštećenja jetre. Dok je ALT povišen, sljedeći se pokazatelji jetrene funkcije moraju pratiti svaka dva tjedna: ALT, protrombinsko vrijeme, alkalna fosfataza, albumin i bilirubin.

U bolesnika koji se liječe od malignog melanoma jetrena funkcija, broj leukocita i diferencijalna krvna slika moraju se pratiti svaki tjedan tijekom uvodne faze liječenja i jednom mjesечно tijekom faze održavanja.

#### Učinak na plodnost

Interferon može umanjiti plodnost (vidjeti dijelove 4.6 i 5.3).

#### Važne informacije o nekim sastojcima lijeka IntronA

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 2,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

#### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Narkotici, hypnotici i sedativi moraju se primjenjivati uz oprez kada se koriste istodobno s lijekom IntronA.

Interakcije između lijeka IntronA i drugih lijekova nisu u potpunosti ispitane. Oprez je nužan kada se IntronA primjenjuje u kombinaciji s drugim lijekovima koji imaju potencijalno mijelosupresivno djelovanje.

Interferoni mogu utjecati na oksidativne metaboličke procese. To se mora uzeti u obzir tijekom istodobne primjene lijekova koji se metaboliziraju tim putem, poput ksantinskih derivata, teofilina ili aminofilina. Tijekom istodobne terapije ksantinskim lijekovima mora se pratiti razina teofilina u serumu i po potrebi prilagoditi doza lijeka.

Plućni infiltrati, pneumonitis i upala pluća, koji ponekad mogu rezultirati smrtnim ishodom, opaženi su rijetko u bolesnika liječenih interferonom alfa, uključujući i one liječene lijekom IntronA.

Etiologija tih promjena nije utvrđena. Takvi su simptomi prijavljeni češće kada se istodobno s interferonom alfa uzimao shosaikoto, kineski biljni lijek (vidjeti dio 4.4).

Primjena lijeka IntronA u kombinaciji s drugim kemoterapeuticima (npr. Ara-C, ciklofosfamidom, doksorubicinom i tenipozidom) može dovesti do povećanog rizika toksičnih učinaka (težinu i trajanje) (vidjeti dio 4.4).

Pročitajte i Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C.

Kliničko ispitivanje u kojem se ispitivala kombinacija telbivudina u dozi od 600 mg na dan s pegiliranim interferonom alfa-2a primijenjenim suputano u dozi od 180 mikrograma jedanput na tjedan, pokazuje da je ova kombinacija povezana s povećanim rizikom za razvoj periferne neuropatije. Mehanizam u podlozi tih događaja nije poznat (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 4.5 u Sažetku opisa svojstava lijeka za telbividin). Nadalje, nije dokazana sigurnost i djelotvornost telbivudina u kombinaciji s interferonima u liječenju kroničnog hepatitisa B. Stoga je kontraindicirana kombinacija lijeka IntronA s telbividinom (vidjeti dio 4.3).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene generativne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju za vrijeme liječenja. U žena liječenih humanim leukocitnim interferonom prijavljene su niže koncentracije estradiola i progesterona u serumu.

IntronA mora se primjenjivati uz oprez u plodnih muškaraca.

### Kombinirana terapija s ribavirinom

Ribavirin uzrokuje ozbiljne porođajne anomalije kad se primjenjuje u trudnoći. Potreban je iznimno oprez kako bi se izbjegla trudnoća u žena koje se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom kao i u partnerica muških bolesnika koji se liječe lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom. Žene generativne dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 4 mjeseca nakon završetka liječenja. Muški bolesnici ili njihove partnerice moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i 7 mjeseci nakon završetka liječenja (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin).

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni interferona alfa-2b u trudnica. Istraživanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Moguć rizik za ljude nije poznat. IntronA se smije koristiti tijekom trudnoće jedino ako moguća korist opravdava mogući rizik za plod.

### *Kombinirana terapija s ribavirinom*

Liječenje ribavirinom kontraindicirano je u trudnica.

### Dojenje

Nije poznato izlučuju li se sastojci ovog lijeka u majčino mlijeko. Zbog mogućeg razvoja nuspojava u dojenčadi, dojenje treba prekinuti prije početka liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba upozoriti da za vrijeme liječenja lijekom IntronA mogu osjetiti umor, somnolenciju ili konfuziju te im se stoga preporučuje izbjegavanje upravljanja motornim vozilima ili rukovanje strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

Ako će se IntronA primjenjivati u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s kroničnim hepatitisom C, pročitajte Sažetak opisa svojstava lijeka za ribavirin radi podataka o nuspojavama povezanim s uzimanjem ribavirina.

U kliničkim ispitivanjima provedenima u velikom broju indikacija i u širokom rasponu doza (od 6 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju leukemije vlasastih stanica do 100 milijuna IU/m<sup>2</sup> na tjedan u liječenju melanoma), najčešće prijavljene nuspojave bile su pireksija, umor, glavobolja i mialgija. Pireksija i umor često su se povlačili u roku od 72 sata nakon prekida ili završetka liječenja.

### Odrasli

U kliničkim ispitivanjima provedenima u populaciji oboljeloj od hepatitisa C bolesnici su godinu dana liječeni lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Svi su bolesnici u ovim ispitivanjima primali 3 milijuna IU lijeka IntronA triput na tjedan. U **Tablici 1** prikazana je učestalost bolesnika koji su prijavili nuspojave (povezane s liječenjem) u kliničkim ispitivanjima jednogodišnjeg liječenja bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. Intenzitet nuspojava obično je bio blag do umjeren. Nuspojave prikazane u **Tablici 1** temelje se na iskustvu iz kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 1.** Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet lijeka IntronA, u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom

Organski sustav	Nuspojave
<b>Infekcije i infestacije</b>	
vrlo često:	faringitis*, virusna infekcija*
često:	bronhitis, sinusitis, herpes simplex (rezistentni), rinitis
manje često:	bakterijska infekcija
rijetko:	upala pluća§, sepsa
nepoznato:	reaktivacija hepatitisa B u bolesnika istodobno zaraženih HCV-om i HBV-om

<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
vrlo često:	leukopenija
često:	trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija
vrlo rijetko:	aplastična anemija
nepoznato:	izolirana aplazija crvene krvne loze, idiopska trombocitopenična purpura, trombotička trombocitopenična purpura
<b>Poremećaji imunološkog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo rijetko:	sarkoidoza, egzacerbacija sarkoidoze
nepoznato:	sistemski lupus eritematosus, vaskulitis, reumatoидni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), sindrom Vogt-Koyanagi-Harada, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urticariju, angioedem, bronhokonstrikciju, anafilaksu <sup>§</sup>
<b>Endokrini poremećaji</b>	
često:	hipotireoza <sup>§</sup> , hipertireoza <sup>§</sup>
vrlo rijetko:	šećerna bolest, pogoršanje šećerne bolesti
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
vrlo često:	anoreksija
često:	hipokalcijemija, dehidracija, hiperuricemija, žed
vrlo rijetko:	hiperglikemija, hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	depresija, nesanica, anksioznost, emocionalna labilnost*, agitiranost, nervoza
često:	konfuzija, poremećaj spavanja, oslabljen libido
rijetko:	misli o samoubojstvu
vrlo rijetko:	samoubojstvo, pokušaj samoubojstva, agresivno ponašanje (ponekad usmjeren protiv drugih), psihoza uključujući halucinacije
nepoznato:	homicidne misli, promjena psihičkog stanja <sup>§</sup> , manija, bipolarni poremećaji
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b>	
vrlo često:	omaglica, glavobolja, poremećaj koncentracije, suha usta
često:	tremor, parestezija, hipoestezija, migrena, crvenilo uz osjećaj vrućine, somnolencija, poremećaj osjeta okusa
manje često:	periferna neuropatija
vrlo rijetko:	cerebrovaskularno krvarenje, cerebrovaskularna ishemija, konvulzije, narušena svijest, encefalopatija
nepoznato:	mononeuropatije, koma <sup>§</sup>
<b>Poremećaji oka</b>	
vrlo često:	zamagljen vid
često:	konjunktivitis, poremećaj vida, poremećaj suznih žlijezda, bol u oku
rijetko:	retinalno krvarenje <sup>§</sup> , retinopatija (uključujući makularni edem), opstrukcija retinalne arterije ili vene <sup>§</sup> , optički neuritis, edem papile, gubitak oštine vida ili vidnog polja, pamučasta krvarenja u mrežnici <sup>§</sup>
nepoznato:	serozna ablacija mrežnice
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
često:	vrtoglavica, tinitus
vrlo rijetko:	gubitak slухa, poremećaj slухa
<b>Srčani poremećaji</b>	
često:	palpitacije, tahikardija
manje često:	perikarditis
rijetko:	kardiomiopatija
vrlo rijetko:	infarkt miokarda, srčana ishemija
nepoznato:	kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev, aritmija

<b>Krvožilni poremećaji</b> često: vrlo rijetko:	hipertenzija periferna ishemija, hipotenzija <sup>§</sup>
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	dispneja*, kašalj* epistaksa, respiratorni poremećaj, kongestija nosa, rinoreja, neproduktivan kašalj plućni infiltrati <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup> plućna fibroza, plućna arterijska hipertenzija <sup>#</sup>
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često: vrlo rijetko: nepoznato:	mučnina/povraćanje, bol u abdomenu, dijarea, stomatitis, dispepsija ulcerativni stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, glositis, gingivitis, konstipacija, mekana stolica pankreatitis, ishemski kolitis, ulcerativni kolitis, krvarenje iz desni poremećaji parodonta (nespecificirani), poremećaji zuba (nespecificirani) <sup>§</sup> , pigmentacija jezika
<b>Poremećaji jetre i žući</b> često: vrlo rijetko:	hepatomegalija hepatotoksičnost (uključujući fatalnu)
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	alopecija, pruritus*, suha koža*, osip*, pojačano znojenje psorijaza (novonastala ili pogoršanje postojeće) <sup>§</sup> , makulopapularni osip, eritematozni osip, ekcem, eritem, poremećaj kože Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, multiformni eritem
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	mialgija, artralgija, mišićno-koštana bol artritis rabdomioliza, miozitis, grčevi u nogama, bol u leđima
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često: vrlo rijetko:	učestalo mokrenje zatajenje bubrega, bubrežna insuficijencija, nefrotski sindrom
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	amenoreja, bol u dojkama, dismenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često: vrlo rijetko:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije*, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , astenija, razdražljivost, bol u grudnom košu, malaksalost bol na mjestu injekcije nekroza na mjestu injekcije, edem lica
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjenje tjelesne težine

\* Ove su nuspojave bile česte samo u monoterapiji lijemom IntronA

§ Vidjeti dio 4.4

# Značajka skupine lijekova koji sadrže interferon, vidjeti niže Plućna arterijska hipertenzija

Navedene nuspojave također su prijavljene i kada se IntronA primjenjivao kao monoterapija.

Nuspojave opažene tijekom liječenja hepatitisa C odgovaraju onima koje su prijavljene pri primjeni lijeka IntronA u drugim indikacijama, uz očekivano povećanje incidencije vezano uz dozu. Na primjer, u ispitivanju adjuvantnog liječenja bolesnika s melanomom visokim dozama lijeka IntronA incidencija umora, pireksije, mijalgije, neutropenije/anemije, anoreksije, mučnine i povraćanja, proljeva, zimice, simptoma nalik gripi, depresije, alopecije, promjene osjeta okusa i omaglice bila je veća nego u ispitivanjima liječenja hepatitisa C. Ozbiljnost nuspojava također se povećavala kod primjene visokih doza (66% bolesnika imalo je nuspojave stupnja 3 prema SZO klasifikaciji, a 14% bolesnika nuspojave stupnja 4) u odnosu na obično blagi do umjereni intenzitet nuspojava kod liječenja nižim dozama. Nuspojave su se obično kontrolirale prilagodbom doze.

Čini se da je razvoj kardiovaskularnih nuspojava, osobito aritmije, uglavnom povezan s već postojećim kardiovaskularnim bolestima i prethodnim liječenjem kardiotoksičnim lijekovima (vidjeti dio 4.4). Kardiomiopatija, koja se može povući nakon obustave interferona alfa, prijavljena je rijetko u bolesnika u kojih nije bilo utvrđeno postojanje srčane bolesti (vidjeti dio 4.4).

Slučajevi plućne arterijske hipertenzije (PAH) prijavljeni su s lijekovima koji sadrže interferon alfa, posebice u bolesnika s faktorima rizika za PAH (poput portalne hipertenzije, infekcije HIV-om, ciroze). Događaji su prijavljeni u različitim vremenskim točkama najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja interferonom alfa.

Kod primjene alfa interferona prijavljen je velik broj različitih autoimunih poremećaja i poremećaja posredovanih imunološkim sustavom, uključujući poremećaje štitne žlezde, sistemski lupus eritematosus, reumatoidni artritis (novonastali ili pogoršanje postojećeg), idiopatsku i trombotičku trombocitopeničnu purpuru, vaskulitis, neuropatije uključujući mononeuropatijske (vidjeti i dio 4.4).

Klinički značajna odstupanja laboratorijskih nalaza, najčešće pri dozama većim od 10 milijuna IU na dan, uključuju smanjenje broja granulocita i leukocita; sniženje razine hemoglobina i broja trombocita; povećanje razine alkalne fosfataze, LDH-a, serumskog kreatinina i ureje u serumu. Prijavljena je umjerena i obično reverzibilna pancitopenija. Povećanje razine ALT-a/AST-a (SGPT/SGOT) u serumu zabilježeno je kao odstupanje u nekim ispitivanima koji nisu imali hepatitis kao i u nekim bolesnika s kroničnim hepatitisom B, što se podudaralo s nestankom virusne DNKp.

### Djeca i adolescenti

#### *Kronični hepatitis C - kombinirana terapija s ribavirinom*

U kliničkim ispitivanjima sa 118 djece i adolescenta (3 do 16 godina) 6% bolesnika prekinulo je liječenje zbog nuspojava. Općenito je profil nuspojava koje su zabilježene na malobrojnoj ispitivanoj populaciji djece i adolescenta bio sličan onome u odraslih, premda postoji problem specifičan za pedijatrijsku populaciju koji se odnosi na zastoj u rastu jer su tijekom liječenja zabilježena smanjenja percentila tjelesne visine (prosječno smanjenje za 9 percentila) i percentila tjelesne težine (prosječno smanjenje za 13 percentila). Tijekom petogodišnjeg praćenja nakon završetka liječenja djece su imala prosječnu visinu na 44. percentilu, što je bilo niže od medijana vrijednosti normativne populacije i manje od prosjeka njihove visine na početku praćenja (48. percentil). Na kraju dugotrajnog praćenja (do 5 godina) je 20 od 97 djece (21%) imalo smanjenje na krivulji rasta za > 15 percentila, a 10 od tih 20 smanjenje za > 30 percentila u odnosu na početak liječenja. Konačna visina u odrasloj dobi bila je dostupna za 14 navedene djece te je za njih 12 pokazala deficit rasta > 15 percentila, 10 do 12 godina nakon završetka liječenja. Za vrijeme kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom u trajanju do 48 tjedana primjećen je zastoj u rastu koji je u nekim bolesnika rezultirao smanjenom konačnom visinom u odrasloj dobi. Treba naglasiti da je prosječno smanjenje na percentilnoj krivulji rasta od početka ispitivanja do kraja dugotrajnog praćenja bilo najizraženije u djece prepubertetske dobi (vidjeti dio 4.4).

Nadalje, misli o samoubojstvu ili pokušaji samoubojstva su tijekom liječenja i tijekom šestomjesečnog praćenja nakon liječenja prijavljeni češće nego u odraslih bolesnika (2,4% u odnosu na 1%). Kao i odrasli bolesnici, djeца и adolescenti su imali i druge psihijatrijske nuspojave (npr. depresiju, emocionalnu labilnost i somnolenciju) (vidjeti dio 4.4). Dodatno, promjene na mjestu davanja injekcije, pireksija, anoreksija, povraćanje i emocionalna labilnost javljali su se češće u djece i

adolescenata nego u odraslih bolesnika. Prilagodba doze bila je potrebna u 30% bolesnika, najčešće zbog anemije i neutropenije.

Nuspojave navedene u **Tablici 2** temelje se na iskustvu iz dva multicentrična klinička ispitivanja u djece i adolescenata. Nuspojave su razvrstane prema organskim sustavima i učestalosti pojavljivanja definiranoj kao vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100, < 1/10$ ). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

<b>Tablica 2.</b> Nuspojave prijavljene vrlo često i često u kliničkim ispitivanjima u djece i adolescenata liječenih lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom	
<b>Organski sustav</b>	<b>Nuspojave</b>
<b>Infekcije i infestacije</b> vrlo često: često:	virusna infekcija, faringitis gljivična infekcija, bakterijska infekcija, plućna infekcija, otitis media, apses zuba, herpes simplex, infekcija mokraćnih puteva, vaginitis, gastroenteritis
<b>Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b> često:	novotvorina (nespecificirana)
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b> vrlo često: često:	anemija, neutropenija trombocitopenija, limfadenopatija
<b>Endokrini poremećaji</b> vrlo često: često:	hipotireoza <sup>§</sup> hipertireoza <sup>§</sup> , virilizacija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b> vrlo često: često:	anoreksija hipertrigliceridemija <sup>§</sup> , hiperuricemija, pojačan tek
<b>Psihijatrijski poremećaji<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	depresija, emocionalna labilnost, nesanica misli o samoubojstvu, agresivno ponašanje, konfuzija, poremećaj ponašanja, agitiranost, somnabulizam, anksioznost, nervozna, poremećaj spavanja, neuobičajeni snovi, apatija
<b>Poremećaji živčanog sustava<sup>§</sup></b> vrlo često: često:	glavobolja, omaglica hiperkinezija, tremor, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, poremećaj koncentracije, somnolencija
<b>Poremećaji oka</b> često:	konjunktivitis, bol u oku, poremećaj vida, poremećaj suzne žlijezde
<b>Krvožilni poremećaji</b> često:	crvenilo uz osjećaj vrućine, bljedilo
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b> često:	dispneja, tahipneja, epistaksa, kašalj, kongestija nosa, iritacija nosne sluznice, rinoreja, kihanje
<b>Poremećaji probavnog sustava</b> vrlo često: često:	dijarea, povraćanje, mučnina, bol u trbuhu ulceracija usne šupljine, ulcerativni stomatitis, stomatitis, bol u gornjem desnom kvadrantu, dispepsija, glositis, gastroezofagealni refluks, rektalni poremećaj, poremećaj probavnog sustava, konstipacija, mekana stolica, zubobolja, poremećaj zuba
<b>Poremećaji jetre i žuči</b> često:	poremećaj jetrene funkcije

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b> vrlo često: često:	alopecija, osip fotosenzitivna reakcija, makulopapularni osip, ekcem, akne, poremećaj kože, promjene na noktima, promjene boje kože, pruritus, suha koža, eritem, modrice, pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b> vrlo često:	artralgija, mialgija, mišićno-koštana bol
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b> često:	enureza, poremećaj mokrenja, inkontinencija mokraće
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b> često:	<u>žene</u> : amenoreja, menoragija, menstrualni poremećaj, poremećaj vagine <u>muškarci</u> : bol u testisima
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b> vrlo često: često:	upala na mjestu injekcije, reakcija na mjestu injekcije, umor, tresavica, pireksija <sup>§</sup> , simptomi nalik gripi <sup>§</sup> , malaksalost, razdražljivost bol u grudnom košu, astenija, edem, bol na mjestu injekcije
<b>Pretrage</b> vrlo često:	smanjena brzina rasta (smanjenje tjelesne visine i/ili težine za dob) <sup>§</sup>
<b>Ozljede i trovanja</b> često:	laceracije kože

<sup>§</sup> Vidjeti dio 4.4

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V.](#)

#### 4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi predoziranja koji bi imali akutne kliničke manifestacije. Međutim, kao i kod svake farmakološki djelatne tvari, indicirano je simptomatsko liječenje uz često praćenje vitalnih znakova i poman nadzor bolesnika.

### 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

#### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: interferon alfa-2b, ATK oznaka: L03A B05

IntronA je sterilan, stabilan pripravak visoko pročišćenog interferona alfa-2b proizvedenog tehnikama rekombinantne DNK. Rekombinantni interferon alfa-2b je protein topiv u vodi, molekularne težine od oko 19 300 daltona. Dobiva se iz klena *E. coli* koji nosi genetičkim inženjeringom stvoren hibridni plazmid s genom za interferon alfa-2b iz ljudskih leukocita.

Aktivnost lijeka IntronA izražava se u internacionalnim jedinicama (IU), s time da 1 mg proteina rekombinantnog interferona alfa-2b odgovara  $2,6 \times 10^8$  IU. Internacionalne jedinice određuju se

usporedbom aktivnosti rekombinantnog interferona alfa-2b s aktivnošću internacionalnog referentnog pripravka humanog leukocitnog interferona koji je odredila Svjetska zdravstvena organizacija.

Interferoni su skupina malih proteinskih molekula molekularne težine od oko 15 000 do 21 000 daltona. Stanice ih proizvode i izlučuju kao odgovor na virusne infekcije ili razne sintetske i biološke tvari koje potiču njihovo izlučivanje. Utvrđene su tri glavne vrste interferona: alfa, beta i gama. Te tri glavne vrste same po sebi nisu homogene i mogu sadržavati nekoliko različitih molekularnih vrsta interferona. Poznato je više od 14 genetski različitih humanih alfa interferona. IntronA je klasificiran kao rekombinantni interferon alfa-2b.

Interferoni u stanicama djeluju na način da se vežu za specifične membranske receptore na površini stanice. Čini se da su ljudski interferonski receptori, izolirani iz humanih limfoblastoidnih (Daudi) stanica, izrazito asimetrični proteini. Selektivni su za humane, ali ne i mišje interferone, što ukazuje na postojanje specifičnosti za vrstu. Ispitivanja s drugim interferonima pokazala su da su oni specifični za vrstu. Ipak, određene vrste majmuna, npr. rhesus majmuni, osjetljive su na farmakodinamičku stimulaciju nakon izlaganja humanim interferonima tipa 1.

Rezultati nekoliko istraživanja ukazuju da, nakon što se veže za staničnu membranu, interferon pokreće složeni sljed događaja unutar stanice koji uključuju i indukciju određenih enzima. Smatra se da je taj proces barem djelomično odgovoran za različite stanične odgovore na interferon, uključujući inhibiciju umnožavanja virusa u stanicama inficiranim virusom, supresiju stanične proliferacije te imunomodulirajuća djelovanja poput pojačanja fagocitne aktivnosti makrofaga i povećanja specifične citotksičnosti limfocita za ciljne stanice. Pojedino ili sva navedena djelovanja mogu pridonijeti terapijskim učincima interferona.

Rekombinantni interferon alfa-2b pokazao je antiproliferativne učinke u istraživanjima u kojima su se koristile i životinjske i ljudske stanične kulture kao i presatci ljudskih tumora u životinja. Pokazao je značajno imunomodulacijsko djelovanje *in vitro*.

Rekombinantni interferon alfa-2b također inhibira virusnu replikaciju *in vitro* i *in vivo*. Iako točan način protuvirusnog djelovanja rekombinantnog interferona alfa-2b nije poznat, čini se da on mijenja metabolizam stanice domaćina. Takvo djelovanje inhibira replikaciju virusa ili, ako do replikacije dođe, sprečava novonastale virione da napuste stanicu.

#### Kronični hepatitis B

Postojeće kliničko iskustvo s bolesnicima koji primaju interferon alfa-2b tijekom 4 do 6 mjeseci ukazuje da liječenje može dovesti do nestanka HBV-DNK iz seruma. Primjećeno je poboljšanje histološkog nalaza jetre. U odraslih bolesnika u kojih je došlo do negativizacije HBeAg i HBV-DNK uočeno je značajno smanjenje pobola i smrtnosti.

Interferon alfa-2b (6 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan tijekom 6 mjeseci) se davao djeci s kroničnim aktivnim hepatitism B. Zbog metodološkog se propusta nije mogla dokazati djelotvornost. Štoviše, djeca liječena interferonom alfa-2b imala su usporen rast, a opaženo je i nekoliko slučajeva depresije.

#### Kronični hepatitis C u odraslih bolesnika

U odraslih bolesnika koji primaju interferon u kombinaciji s ribavirinom, postignuta stopa trajnog terapijskog odgovora iznosi 47%. Bolju djelotvornost pokazala je kombinacija pegiliranog interferona i ribavirina (postignuta je stopa trajnog terapijskog odgovora od 61% u ispitivanju bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni, uz ribavirin u dozi od > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom ispitivao se u 4 randomizirana klinička ispitivanja faze III sa 2552 bolesnika s kroničnim hepatitism C koji prethodno nisu liječeni interferonom. U ispitivanjima se uspoređivala djelotvornost lijeka IntronA primijenjenog u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom. Djelotvornost se definirala kao trajan virološki odgovor 6 mjeseci nakon završetka liječenja. Bolesnici pogodni za ova ispitivanja imali su kronični hepatitis C potvrđen pozitivnim nalazom HCV-RNK pomoću testa lančane reakcije polimerazom (PCR) (> 100 kopija/ml), nalazom biopsije jetre koji odgovara histološkoj dijagnozi kroničnog hepatitisa koji

nije mogao biti uzrokovan drugim čimbenikom te odstupanjem od normalne vrijednosti ALT-a u serumu.

IntronA se primjenjivao u dozi od 3 milijuna IU triput na tjedan kao monoterapija ili u kombinaciji s ribavirinom. Većina bolesnika u ovim kliničkim ispitivanjima primala je terapiju godinu dana. Svi su bolesnici bili praćeni još 6 mjeseci nakon završetka liječenja kako bi se utvrdio trajan virološki odgovor. Udjeli trajnog virološkog odgovora u skupinama bolesnika liječenih godinu dana lijekom IntronA u monoterapiji ili u kombinaciji s ribavirinom (iz dva ispitivanja) prikazani su u **Tablici 3**.

Primjena lijeka IntronA zajedno s ribavirinom povećala je najmanje dvostruko djelotvornost lijeka IntronA u liječenju kroničnog hepatitisa C u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni. HCV genotip i početne vrijednosti virusnog opterećenja prognostički su čimbenici koji utječu na stopu terapijskog odgovora. Povećana stopa terapijskog odgovora na kombinaciju lijeka IntronA i ribavirina u odnosu na stopu terapijskog odgovora na monoterapiju lijekom IntronA održan je u svim podskupinama ispitanih. Relativna korist od kombinirane terapije lijekom IntronA i ribavirinom osobito je značajna u podskupinama bolesnika koje je najteže liječiti (genotip 1 i veliko virusno opterećenje) (**Tablica 3**).

Stopa odgovora u ovim je ispitivanjima bila veća što je bila bolja suradljivost bolesnika. Bez obzira na genotip virusa, bolesnici koji su primali IntronA u kombinaciji s ribavirinom koji su primili  $\geq 80\%$  propisane terapije imali su veću stopu trajnog odgovora 6 mjeseci nakon jednogodišnjeg liječenja od kojih koji su primili  $< 80\%$  propisane terapije (56% u odnosu na 32% bolesnika u ispitivanju C/I98-580).

**Tablica 3** Stopa trajnog virološkog odgovora na liječenje lijekom IntronA i ribavirinom (jedna godina liječenja) prema genotipu i virusnom opterećenju

HCV genotip	I N=503 C95-132/I95-143	I/R N=505 C95-132/I95-143	I/R N=505 C/I98-580
Svi genotipovi	16%	41%	47%
Genotip 1	9%	29%	33%
Genotip 1 $\leq 2$ milijuna kopija/ml	25%	33%	45%
Genotip 1 $> 2$ milijuna kopija/ml	3%	27%	29%
Genotip 2/3	31%	65%	79%

I IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan)

I/R IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) + ribavirin (1000/1200 mg na dan)

#### Bolesnici s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

Dva su ispitivanja provedena u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om. Općenito su u oba ispitivanja bolesnici koji su primali IntronA i ribavirin imali manju vjerojatnost za postizanje odgovora od onih koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavarin. Terapijski odgovor u oba ispitivanja prikazan je u **Tablici 4**. Ispitivanje 1 (RIBAVIC; P01017) bilo je randomizirano, multicentrično ispitivanje u koje je uključeno 412 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800 mg na dan) tijekom 48 tjedana, uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci. Ispitivanje 2 (P02080) bilo je randomizirano ispitivanje u jednom centru, u koje je uključeno 95 prethodno neliječenih odraslih bolesnika s kroničnim hepatitisom C koji su istodobno bili zaraženi HIV-om. Bolesnici su bili randomizirani tako da su primali pegilirani interferon alfa-2b (100 ili 150 µg na tjedan, ovisno o tjelesnoj težini) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj

težini) ili IntronA (3 milijuna IU triput na tjedan) i ribavirin (800-1200 mg na dan, ovisno o tjelesnoj težini). Liječenje je trajalo 48 tjedana, a razdoblje praćenja 6 mjeseci, osim u bolesnika inficiranih genotipovima 2 ili 3 i virusnim opterećenjem < 800 000 IU/ml (Amplicor), koji su liječeni 24 tjedna uz razdoblje praćenja od 6 mjeseci.

**Tablica 4.** Trajan virološki odgovor prema genotipu nakon liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u usporedbi s pegiliranim interferonom alfa-2b u kombinaciji s ribavirinom u bolesnika s istodobnom infekcijom HCV-om i HIV-om

	Ispitivanje 1 <sup>1</sup>			Ispitivanje 2 <sup>2</sup>		
	pegilirani interferon alfa-2b (1,5 µg/kg na tjedan) + ribavirin (800 mg)	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800 mg)	p-vrijednost <sup>a</sup>	pegilirani interferon alfa-2b (100 or 150 <sup>c</sup> µg na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	IntronA (3 mil. IU triput na tjedan) + ribavirin (800-1200 mg) <sup>d</sup>	p-vrijednost <sup>b</sup>
Svi	27% (56/205)	20% (41/205)	0,047	44% (23/52)	21% (9/43)	0,017
Genotip 1, 4	17% (21/125)	6% (8/129)	0,006	38% (12/32)	7% (2/27)	0,007
Genotip 2, 3	44% (35/80)	43% (33/76)	0,88	53% (10/19)	47% (7/15)	0,730

mil.IU = milijun internacionalnih jedinica;

a: p vrijednost dobivena Cochran-Mantel Haenszelovim hi-kvadrat testom;

b: p vrijednost dobivena hi-kvadrat testom.

c: ispitanici teški < 75 kg primali su 100 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan, a ispitanici teški ≥ 75 kg primali su 150 µg pegiliranog interferona alfa-2b na tjedan.

d: doza ribavirina iznosila je 800 mg za bolesnike teške < 60 kg, 1000 mg za bolesnike teške 60-75 kg, te 1200 mg za bolesnike ≥ 75 kg.

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

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

### Bolesnici s relapsom

Ukupno je 345 bolesnika s relapsom bolesti nakon primjene interferona alfa liječeno u dva klinička ispitivanja lijekom IntronA kao monoterapijom ili u kombinaciji s ribavirinom. U tih je bolesnika dodavanje ribavirina lijeku IntronA povećalo djelotvornost lijeka IntronA čak 10 puta u odnosu na monoterapiju u liječenju kroničnog hepatitisa C (48,6% u odnosu na 4,7%). Ovo povećanje djelotvornosti uključivalo je nestanak HCV-a iz seruma (< 100 kopija/ml prema PCR-u), poboljšanje upalnih promjena u jetri i normalizaciju ALT-a, a mjerena su potvrđila da je bilo održano 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

### Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti

U veliko ispitivanje uključeno je 1071 bolesnika nakon što su u prethodnom ispitivanju liječeni nepegiliranim interferonom alfa-2b ili nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom, kako bi se ocijenila postojanost trajnog virološkog odgovora te utjecaj kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti. Najmanje 5 godina dugotrajnog praćenja završila su 462 bolesnika, a samo je 12 od 492 bolesnika s trajnim virološkim odgovorom doživjelo relaps tijekom ovog ispitivanja.

Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina za sve bolesnike iznosi 97%, uz 95%-tni interval pouzdanosti [95%, 99%].

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitisa C nepegiliranim interferonom alfa-2b (sa ili bez ribavirina) rezultira dugotrajnom eliminacijom virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitisa C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### Kronični hepatitis C u djece i adolescenata

U djece i adolescenata provedena su tri klinička ispitivanja: dva sa standardnim interferonom i ribavirinom i jedno s pegiliranim interferonom i ribavirinom. Za bolesnike koji su primali IntronA i ribavirin bilo je manje vjerojatno da će odgovoriti na liječenje nego bolesnici koji su primali pegilirani interferon alfa-2b i ribavirin.

Djeca i adolescenti u dobi od 3 do 16 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivom HCV-RNK (određenom u centralnom laboratoriju primjenom na istraživanju utemeljenog testa lančane reakcije polimerazom u stvarnom vremenu, RT-PCR) uključeni su u dva multicentrična ispitivanja i primali su IntronA u dozi od 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan plus ribavirin 15 mg/kg na dan godinu dana, nakon čega ih se pratilo još 6 mjeseci po završetku liječenja. Ukupno je uključeno 118 bolesnika: 57% muškog spola, 80% bijelaca, 78% s genotipom 1 virusa, 64% u dobi od ≤ 12 godina. Populaciju uključenih bolesnika pretežno su činila djeca s blagim do umjerenog teškim hepatitisom C. U dva multicentrična ispitivanja stope trajnog virološkog odgovora u djece i adolescenata bile su slične onima u odraslih. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti iz ova dva multicentrična ispitivanja te mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti odnos koristi i rizika primjene kombinacije ribavirina i interferona alfa-2b (vidjeti dijelove 4.1, 4.4 i 4.8).

Sažeti rezultati ispitivanja prikazani su u **Tablici 5.**

**Tablica 5.** Trajan virološki odgovor u djece i adolescenata koji prethodno nisu bili liječeni

	<b>IntronA 3 milijuna IU/m<sup>2</sup> triput na tjedan + ribavirin 15 mg/kg na dan</b>
Ukupan odgovor <sup>a</sup> (n=118)	54 (46%)*
Genotip 1 (n=92)	33 (36%)*
Genotip 2/3/4 (n=26)	21 (81%)*

\* broj bolesnika (%)

<sup>a</sup> Definiran je kao razina HCV-RNK ispod razine detekcije na kraju liječenja i tijekom razdoblja praćenja izmjerena pomoću RT-PCR testa utemeljenog na istraživanju.

### *Podaci o dugotrajnoj djelotvornosti*

U petogodišnju opservacijsku studiju praćenja uključeno je 97 pedijatrijskih bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon završetka liječenja standardnim interferonom u multicentričnim kliničkim ispitivanjima. Sedamdeset posto (68/97) svih uključenih ispitanih završilo je ovo ispitivanje, od kojih je 75% (42/56) imalo trajan virološki odgovor. Svrha ispitivanja bila je godišnja procjena postojanosti trajnog virološkog odgovora i utjecaja kontinuiranog negativnog nalaza virusa na klinički ishod bolesti u bolesnika koji su pokazali trajan odgovor 24 tjedna nakon 48-tjednog liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. U svih pedijatrijskih bolesnika osim jednog održan je trajan virološki odgovor za vrijeme dugotrajne studije praćenja nakon završetka liječenja interferonom alfa-2b i ribavirinom. Kaplan-Meierova procjena održivosti trajnog virološkog odgovora tijekom 5 godina iznosi 98% [95% CI: 95%, 100%] za pedijatrijske bolesnike liječene interferonom alfa-2b i ribavirinom. Nadalje, 98% bolesnika (51/52) s normalnim razinama ALT-a u 24. tjednu praćenja održalo je normalne razine ALT-a na zadnjoj posjeti.

Trajan virološki odgovor nakon liječenja kroničnog hepatitis C nepegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom rezultira dugotrajnom uklanjanju virusa, što omogućuje izlječenje infekcije jetre i kliničko „ozdravljenje“ od kroničnog hepatitis C. Međutim, u bolesnika s cirozom jetre nije isključena naknadna pojava jetrenih događaja (uključujući hepatocelularni karcinom).

### *Rezultati kliničkog ispitivanja provedenog s pegiliranim interferonom alfa-2b i ribavirinom*

U multicentričnom su ispitivanju djeca i adolescenti u dobi od 3 do 17 godina s kompenziranim kroničnim hepatitisom C i mjerljivim HCV-RNK liječeni peginterferonom alfa-2b u dozi od 60 µg/m<sup>2</sup>

jedanput na tjedan i ribavirinom u dozi od 15 mg/kg na dan tijekom 24 ili 48 tjedana, ovisno o genotipu HCV-a i početnom virusnom opterećenju. Sve se bolesnike moralo pratiti 24 tjedna nakon završetka liječenja. Ukupno je liječeno 107 bolesnika, među kojima je bilo 52% ženskog spola, 89% bijelaca, 67% s HCV genotipom 1 i 63% mlađih od 12 godina. Populacija uključena u ispitivanje uglavnom se sastojala od djece s blagim do umjerenim hepatitisom C. Zbog nedostatka podataka u djece s teškom progresijom bolesti i mogućih nuspojava, u ovoj populaciji treba pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika liječenja kombinacijom peginterferona alfa-2b i ribavirina (vidjeti dio 4.4 u Sažetu opisa svojstava lijeka za peginterferon alfa-2b i ribavirin). Rezultati ispitivanja sažeto su prikazani u **Tablici 6**.

**Table 6.** Stope trajnog virološkog odgovora (n<sup>a,b</sup> (%)) u djece i adolescenata koji nisu bili prethodno liječeni, prema genotipu i trajanju liječenja – svi ispitani n = 107

	24 tjedna	48 tjedana
Svi genotipovi	26/27 (96%)	44/80 (55%)
Genotip 1	-	38/72 (53%)
Genotip 2	14/15 (93%)	-
Genotip 3 <sup>c</sup>	12/12 (100%)	2/3 (67%)
Genotip 4	-	4/5 (80%)

a: Odgovor na liječenje definiran je kao nemjerljiva razina HCV-RNK u 24. tjednu nakon liječenja, donja granica detekcije = 125 IU/ml

b: n = broj ispitanih koji su odgovorili na liječenje/broj ispitanih s određenim genotipom i dodijeljenim trajanjem liječenja.

c: Bolesnici s genotipom 3 i malim virusnim opterećenjem (< 600 000 IU/ml) liječeni su 24 tjedna, a bolesnici s genotipom 3 i velikim virusnim opterećenjem ( $\geq 600 000$  IU/ml) 48 tjedana.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika lijeka IntronA ispitivana je u zdravih dobrovoljaca nakon jedne suputano primijenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> odnosno 10 milijuna IU, nakon intramuskularno primjenjene doze od 5 milijuna IU/m<sup>2</sup> i nakon 30-minutne intravenske infuzije. Srednje koncentracije interferona u serumu nakon suputane i intramuskularne injekcije bile su slične. C<sub>max</sub> je postignut 3 do 12 sati nakon primjene niže doze, odnosno 6 do 8 sati nakon primjene više doze. Poluvrijeme eliminacije interferona nakon injekcije bilo je približno 2 do 3 sata nakon suputane, odnosno 6 do 7 sati nakon intramuskularne injekcije. Razine u serumu bile su ispod razine mjerljivosti 16 sati nakon suputane i 24 sata nakon intramuskularne primjene. Bioraspoloživost je bila veća od 100% i nakon suputane i nakon intramuskularne primjene.

Nakon intravenske primjene, razina interferona u serumu dostigla je vršne vrijednosti (135 do 273 IU/ml) do kraja infuzije, a zatim počela opadati nešto većom brzinom nego nakon suputane ili intramuskularne primjene lijeka, da bi postala nemjerljiva 4 sata nakon infuzije. Poluvrijeme eliminacije bilo je otprilike 2 sata.

Razine interferona u mokraći bile su ispod razine mjerljivosti nakon svakog od tri puta primjene.

Ispitivanja čimbenika koji neutraliziraju interferon provedena su na uzorcima seruma bolesnika koji su primali IntronA u kliničkim ispitivanjima pod nadzorom tvrtke Schering-Plough. Čimbenici koji neutraliziraju interferon su protutijela koja neutraliziraju protuvirusno djelovanje interferona. Klinička incidencija neutralizirajućih čimbenika koji se razvijaju u sistemski liječenih bolesnika s karcinomom iznosi 2,9%, a u bolesnika s kroničnim hepatitisom 6,2%. Mjerljivi titar protutijela je nizak u gotovo svim slučajevima i u pravilu nije povezan s gubitkom odgovora na terapiju ili nekom drugom autoimunom pojmom. U bolesnika s hepatitisom nije zabilježen gubitak odgovora na terapiju koji bi bio povezan s niskim titrom protutijela.

### Djeca i adolescenti

Farmakokinetička svojstva nakon višestrukih doza IntronA injekcija i ribavirin kapsula u djece i adolescenata s kroničnim hepatitisom C, u dobi između 5 i 16 godina, sažeta su u **Tablici 7**.

Farmakokinetike lijeka IntronA i ribavirina (normalizirane doze) slične su u odraslih i djece ili adolescenata.

<b>Tablica 7.</b> Srednje vrijednosti (% CV) farmakokinetičkih parametara nakon višestrukih doza lijeka IntronA i ribavirin kapsula primjenjenih u djece ili adolescenata s kroničnim hepatitisom C		
Parametar	Ribavirin 15 mg/kg na dan podijeljeno u 2 doze (n=17)	IntronA 3 milijuna IU/m <sup>2</sup> triput na tjedan (n=54)
T <sub>max</sub> (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C <sub>max</sub> (ng/ml)	3275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Pravidan klirens l/h/kg	0,27 (27)	Nije određen

\* AUC<sub>12</sub> (ng.h/ml) za ribavirin; AUC<sub>0-24</sub> (IU.h/ml) za IntronA

### Prijenos u sjemenu tekućinu

Ispitivan je prijenos ribavirina u sjemenu tekućinu. Koncentracije ribavirina u sjemenoj su tekućini približno dvostruko veće nego u serumu. Ipak, procjena sustavne izloženosti partnerice ribavirinu nakon spolnog odnosa s liječenim bolesnikom pokazuje da je ona izuzetno mala u usporedbi s terapijskim koncentracijama ribavirina u plazmi.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Iako se općenito smatra da su interferoni specifični za vrstu, provedena su istraživanja toksičnosti na životinjama. Injekcije humanog rekombinantnog interferona alfa-2b tijekom najviše tri mjeseca nisu pokazale toksičnost u miševa, štakora i zečeva. Svakodnevna primjena doza od  $20 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca cynomolgus majmunima nije uzrokovala značajnu toksičnost. Toksičnost je utvrđena u majmuna koji su primali dozu od  $100 \times 10^6$  IU/kg na dan tijekom 3 mjeseca.

U istraživanjima uporabe interferona u nečovjekolikih primata opaženi su poremećaji menstrualnog ciklusa (vidjeti dio 4.4).

Rezultati istraživanja reprodukcije na životinjama pokazuju da rekombinantni interferon alfa-2b nije bio teratogen u štakora ni kunića, niti je nepovoljno utjecao na skotnost, razvoj fetusa i reproduktivnu sposobnost potomaka štakora koji su primali lijek. Pokazalo se da interferon alfa-2b ima abortivno djelovanje u *Macaca mulatta* (rezus majmuna) u dozi 90 odnosno 180 puta većoj od doze preporučene za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>. Pobačaji su zabilježeni u svim doznim skupinama (7,5 milijuna, 15 milijuna i 30 milijuna IU/kg), a njihova je incidencija bila statistički značajna u skupinama koje su primale srednju i visoku dozu (koje su odgovarale 90 odnosno 180 puta većim dozama od preporučenih za intramuskularnu odnosno supkutanu primjenu od 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>) u odnosu na kontrolne životinje. Poznato je da visoke doze drugih oblika interferona alfa i beta imaju dozi sukladne anovulatorne i abortivne učinke u rezus majmuna.

Istraživanja mutagenosti interferona alfa-2b nisu pokazala štetne učinke.

### IntronA s ribavirinom

Nisu provedena istraživanja na mladim životinjama kojima bi se utvrdili učinci liječenja interferonom alfa-2b na rast, razvoj, spolno sazrijevanje i ponašanje. Rezultati pretkliničkih ispitivanja toksičnosti na mladunčadi pokazali su malo, o dozi ovisno smanjenje ukupnog rasta novorođenih štakora kojima se davao ribavirin (vidjeti dio 5.3 i Sažetak opisa svojstava lijeka za Rebetol, ako se IntronA daje u kombinaciji s ribavirinom).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat, bezvodni  
natrijev dihidrogenfosfat hidrat  
dinatrijev edetat  
natrijev klorid  
m-krezol  
polisorbat 80  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine.

Nakon prvog otvaranja spremnika: Dokazana kemijska i fizikalna stabilnost u primjeni je 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C.

S mikrobiološkog stajališta, nakon što se otvorи, lijek se smije čuvati najdulje 28 dana na temperaturi od 2°C – 8°C. Drugačije vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

Kako bi se olakšao transport, otopina se unutar roka valjanosti može prije primjene čuvati na temperaturi od ili ispod 25°C najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevnog razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevnog razdoblja, ne smije se vratiti u hladnjak na ponovno čuvanje i mora se baciti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

2,5 ml otopine (što odgovara 25 milijuna IU) sadržane u višedoznoj bočici (staklo tipa I), s čepom (halobutilna guma) u (aluminijskom) "flip-off" zatvaraču, s (polipropilenskim) poklopcem.

IntronA je dostupan kao:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica

- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igle za injekciju i 144 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Svi oblici i jačine doza nisu primjereni za sve indikacije. Treba paziti da se odabere odgovarajući farmaceutski oblik i doza.

IntronA otopina za injekciju ili infuziju može se injicirati odmah nakon izvlačenja odgovarajuće doze iz boćice pomoću sterilne injekcijske štrcaljke.

Detaljne upute za supkutnu primjenu nalaze se u uputi o lijeku (vidjeti dio „Kako da si sami date injekciju lijeka IntronA“).

Priprema lijeka IntronA za intravensku infuziju: Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti boćica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice(a), doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u PVC vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

**Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Kao i kod drugih lijekova za parenteralnu primjenu, prije primjene se mora provjeriti izgled IntronA otopine za injekciju ili infuziju, zbog moguće pojave vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina mora biti bistra i bezbojna.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/027  
EU/1/99/127/028  
EU/1/99/127/029  
EU/1/99/127/030  
EU/1/99/127/043  
EU/1/99/127/044  
EU/1/99/127/048  
EU/1/99/127/049  
EU/1/99/127/050  
EU/1/99/127/051  
EU/1/99/127/052  
EU/1/99/127/053

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 9. ožujka 2000.

Datum posljednje obnove odobrenja: 9. ožujka 2010.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

Lijek koji više nije odobren

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

**• Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenem Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primjeka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

Lijek koji više nije odobren

Lijek koji više nije odobren

A. OZNAČIVANJE

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

### **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 3 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 3 milijuna IU interferona alfa-2b u 0,5 ml otopine.

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

3 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

1 jednodozna bočica

1 jednodozna bočica, 1 štrcaljka za injekciju od 1 ml, 1 igla za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

6 jednodoznih bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfера за чиšćenje

12 jednodoznih bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfера за чиšćenje

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu pod kožu ili u venu.

Razrijediti prije primjene u venu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

### **8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora baciti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/011 1 jednodozna bočica

EU/1/99/127/012 1 jednodozna bočica, 1 štrcaljka za injekciju od 1 ml, 1 igla za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

EU/1/99/127/013 6 jednodoznih bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/014 12 jednodoznih bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IntronA 3 MIU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

IntronA 3 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 milijuna IU/0,5 ml

**6. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

### **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 5 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 5 milijuna IU interferona alfa-2b u 0,5 ml otopine.

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

5 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

1 jednodozna bočica

1 jednodozna bočica, 1 štrcaljka za injekciju od 1 ml, 1 igla za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

6 jednodoznih bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfера за чиšćenje

12 jednodoznih bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfера за чиšćenje

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu pod kožu ili u venu.

Razrijediti prije primjene u venu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

### **8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora baciti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/015 1 jednodozna bočica

EU/1/99/127/016 1 jednodozna bočica, 1 štrcaljka za injekciju od 1 ml, 1 igla za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

EU/1/99/127/017 6 jednodoznih bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/018 12 jednodoznih bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IntronA 5 MIU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

Naljepnica bočice

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

IntronA 5 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

5 milijuna IU/0,5 ml

**6. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

### **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 10 milijuna IU/ ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 10 milijuna IU interferona alfa-2b u 1 ml otopine.

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

10 milijuna IU/ ml otopina za injekciju ili infuziju

1 jednodozna bočica

1 jednodozna bočica, 1 štrcaljka za injekciju od 2 ml, 1 igla za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

6 jednodoznih bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfера за чиšćenje

12 jednodoznih bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfера за чиšćenje

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu pod kožu ili u venu.

Razrijediti prije primjene u venu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

### **7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

### **8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon izvlačenja doze, preostala otopina se mora baciti.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/019 1 jednodozna bočica

EU/1/99/127/020 1 jednodozna bočica, 1 štrcaljka za injekciju od 2 ml, 1 igla za injekciju i 1 tupfer za čišćenje

EU/1/99/127/021 6 jednodoznih bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/022 12 jednodoznih bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IntronA 10 MIU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

IntronA 10 milijuna IU/ ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

10 milijuna IU/ml

**6. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

### **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 18 milijuna IU/3 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 18 milijuna IU interferona alfa-2b u 3 ml otopine.

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

18 milijuna IU/3 ml otopina za injekciju ili infuziju

1 višedozna bočica

1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje

2 višedozne bočice

2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje

2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje

12 višedoznih bočica

12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igale za injekciju i 144 tupfera za čišćenje

12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu pod kožu ili u venu.

Razrijediti prije primjene u venu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/023 1 višedozna bočica  
EU/1/99/127/024 1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfера за чиšћење  
EU/1/99/127/045 1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje  
EU/1/99/127/025 2 višedozne boćice  
EU/1/99/127/041 2 višedozne boćice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje  
EU/1/99/127/046 2 višedozne boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje  
EU/1/99/127/026 12 višedoznih boćica  
EU/1/99/127/042 12 višedoznih boćica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igle za injekciju i 144 tupfera za čišćenje  
EU/1/99/127/047 12 višedoznih boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IntronA 18 MIU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC

SN

NN

Lijek koji više nije odobren

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

IntronA 18 milijuna IU/3 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU I/IL DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

18 milijuna IU/3 ml

**6. DRUGO**

## **PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**Kutija**

### **1. NAZIV LIJEKA**

IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b

### **2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna bočica sadrži 25 milijuna IU interferona alfa-2b u 2,5 ml otopine.

### **3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

### **4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

25 milijuna IU/2,5 ml otopina za injekciju ili infuziju

1 višedozna bočica

1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje

1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje

2 višedozne bočice

2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje

2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje

2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje

12 višedoznih bočica

12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igala za injekciju i 144 tupfera za čišćenje

12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

### **5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Za primjenu pod kožu ili u venu.

Razrijediti prije primjene u venu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

### **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO****8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

**Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.**

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/99/127/027 1 višedozna bočica

EU/1/99/127/028 1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/048 1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/051 1 višedozna bočica, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/029 2 višedozne bočice

EU/1/99/127/043 2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/049 2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/052 2 višedozne bočice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/030 12 višedoznih bočica

EU/1/99/127/044 12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igle za injekciju i 144 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/050 12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

EU/1/99/127/053 12 višedoznih bočica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

IntronA 25 MIU

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**

**Naljepnica bočice**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopina za injekciju ili infuziju  
interferon alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

25 milijuna IU/2,5 ml

**6. DRUGO**

# Lijek koji više nije odobren

## B. UPUTA O LIJEKU

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **IntronA 3 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju interferon alfa-2b**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potreбно je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je IntronA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA
3. Kako primjenjivati IntronA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IntronA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je IntronA i za što se koristi**

IntronA (interferon alfa-2b) mijenja odgovor imunološkog sustava tijela i tako pomaže u borbi protiv infekcija i teških bolesti.

IntronA se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje određenih bolesti koje zahvaćaju krv, koštanu srž, limfne čvorove ili kožu, a mogu se proširiti na cijelo tijelo. Navedene bolesti uključuju leukemiju vlasastih stanica, kroničnu mijeloičnu leukemiju, multipli mijelom, folikularni limfom, karcinoid i maligni melanom.

IntronA se u odraslih bolesnika koristi i za liječenje kroničnog hepatitisa B ili C, što su virusne infekcije jetre.

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata koji imaju prethodno neliječeni kronični hepatitis C.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA**

##### **Nemojte primjenjivati IntronA**

- ako ste alergični na interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku bolest srca.
- ako imate slabu funkciju bubrega ili jetre.
- ako imate uznapredovalu, dekompenziranu (nekontroliranu) bolest jetre.
- ako imate hepatitis i nedavno ste primali lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (osim kratkoročnog liječenja lijekovima na bazi kortizona).
- ako ste imali napadaje (konvulzije).
- ako ste imali neku autoimunu bolest ili ste primatelj presatka organa i uzimate lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (imunološki sustav Vam pomaže u zaštiti od infekcija).
- ako imate loše kontroliranu bolest štitnjače.
- ako se liječite telbivudinom (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").

Djeca i adolescenti:

- ako ste imali teške neurološke ili psihičke tegobe, poput teške depresije ili razmišljanja o samoubojstvu.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IntronA

- ako ste trudni ili planirate trudnoću (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- ako se liječite od psihičke bolesti ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja, uključujući depresiju (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Primjena interferona alfa-2b kontraindicirana je u djece i adolescenata koji boluju ili su bolovali od teških psihijatrijskih bolesti (vidjeti dio "Nemojte primjenjivati IntronA").
- ako imate cirozu ili druge tegobe s jetrom (osim hepatitisa B ili C).
- ako imate psorijazu, bolest se može pogoršati tijekom liječenja lijekom IntronA.
- dok uzimate IntronA možete privremeno imati povećan rizik od razvoja infekcije. Javite se svom liječniku ako mislite da razvijate infekciju.
- ako razvijete simptome povezane s prehladom ili drugom infekcijom dišnog sustava, kao što su vrućica, kašalj ili bilo kakve poteškoće s disanjem, obratite se svom liječniku.
- ako primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice, odmah se javite liječniku.
- ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek, odmah potražite liječničku pomoć.
- ako se istodobno liječite i zbog HIV infekcije (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").
- ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pomnije pratiti.
- ako ste primili presadak organa, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik odbacivanja presatka. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Poremećaji zuba i desni, koji mogu dovesti do gubitka zuba, prijavljeni su u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom. I suhoća usta može imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka IntronA i ribavirina. Trebate temeljito prati zube dvaput dnevno i obavljati redovite kontrolne preglede zuba. Neki bolesnici mogu povraćati. Ako povraćate, svakako nakon toga temeljito isperite usta.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali srčani napad ili srčane tegobe, poteškoće s disanjem ili upalu pluća, probleme sa zgrušavanjem krvi, bolest jetre, tegobe sa štitnjačom, šećernu bolest te visoki ili niski krvni tlak.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada liječeni zbog depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, smetenosti, nesvjestice, razmišljanja o samoubojstvu ili pokušaja samoubojstva ili ako ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge).

Svakako obavijestite liječnika ako uzimate kineski biljni lijek shosaikoto.

### Drugi lijekovi i IntronA

IntronA pojačat će učinke tvari koje usporavaju rad živčanog sustava što može izazvati omamljenost. Stoga se posavjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o uzimanju alkoholnih pića, tableta za spavanje, sedativa ili jakih lijekova protiv bolova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate teofilin ili aminofilin za liječenje astme, ali i o svim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzimali, pa i onima koji se izdaju bez recepta jer će se doze pojedinih lijekova možda morati prilagoditi dok primate IntronA.

Bolesnici koji boluju i od HIV infekcije: laktacidoza i pogoršanje jetrene funkcije su nuspojave koje se povezuju s vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) koja se koristi u liječenju HIV-a. Ako se liječite vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom, dodatak lijeka IntronA i ribavirina može povećati rizik od razvoja laktacidoze i zatajenja jetre. Liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće znakove i simptome navedenih stanja (svakako pročitajte i uputu o

lijeku za ribavirin). Nadalje, bolesnici koji se liječe lijekom IntronA i ribavirinom u kombinaciji sa zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica).

Ako uzimate telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ili bilo kojim interfeeronom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnlost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga je kombinacija ovog lijeka i telbivudina kontraindicirana.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

### **IntronA s hranom, pićem i alkoholom**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA liječnik će možda tražiti da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. U istraživanjima na gravidnim životnjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak na trudnoću u ljudi nije poznat.

Ako Vam je propisan IntronA u kombinaciji s ribavirinom, ribavirin može biti jako štetan za nerođeno dijete te stoga i ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri spolnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u generativnoj dobi, morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ribavirinom i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.
- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin, ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez uporabe kondoma. To će umanjiti mogućnost da se ribavirin nađe u tijelu žene. Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u generativnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom. Ako ste bolesnik muškog spola, Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga, nemojte dojiti dijete ako primate IntronA. Kod kombiniranog liječenja s ribavirinom obratite pozornost na informacije u odgovarajućim uputama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako ste zbog uzimanja ovog lijeka omamljeni, umorni ili smeteni.

**IntronA** sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako primjenjivati IntronA**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik je propisao IntronA isključivo Vama za liječenje bolesti od koje trenutno bolujete. Nemojte dijeliti ovaj lijek s drugima.

Liječnik je odredio točnu dozu lijeka IntronA koju trebate primati prema Vašim osobnim potrebama. Doza će se razlikovati ovisno o bolesti koja se liječi.

Ako si IntronA injicirate sami, provjerite je li na pakiranju lijeka koji uzimate jasno navedena doza koja Vam je propisana. Doze koje se moraju primjenjivati triput na tjedan najbolje je davati svaki drugi dan.

U nastavku su navedene uobičajene početne doze za svaku pojedinu bolest. Međutim, doze se mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika, a i liječnik može promijeniti dozu s obzirom na Vaše potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronični hepatitis C: *odrasli* – 3 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom ili samostalno. *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti* – 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom (pročitati i uputu o lijeku za ribavirin).

Leukemija vlastastih stanica: 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronična mijeloična leukemija: 4-5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan supkutanom injekcijom (potkožno).

Multipli mijelom: 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Folikularni limfom: kao dodatak uz kemoterapiju, 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Karcinoid: 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Maligni melanom: uvodna terapija: 20 milijuna IU/m<sup>2</sup>, intravenski, svaki dan tijekom 5 dana u tjednu, 4 uzastopna tjedna. Terapija održavanja: 10 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Liječnik Vam može propisati drugačiju dozu lijeka IntronA, bilo da ga uzimate samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima (npr. citarabinom ili ribavirinom). Ako Vam je IntronA propisan u kombinaciji s drugim lijekom, pročitajte i uputu o lijeku za lijek koji ćete uzimati u kombinaciji. Liječnik će odrediti točan raspored doziranja i doze u skladu s Vašim potrebama. Ako Vam se čini da je učinak lijeka IntronA prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Potkožna primjena:

IntronA je namijenjen prvenstveno za potkožnu primjenu. To znači da se IntronA injicira kroz kratku iglu u masno tkivo neposredno ispod kože. Ako si injekciju dajete sami, dobit ćete upute kako da pripremite i date injekciju. Detaljne upute za potkožnu primjenu nalaze se u ovoj uputi o lijeku (vidjeti dio „KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA“ na kraju upute).

Intravenska infuzija:

Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti bočica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice/boćica, doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u plastičnoj vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

### **Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Primjenjuje se jedna doza lijeka IntronA na dan određen rasporedom. IntronA se daje ili svaki dan (5 ili 7 dana u tjednu) ili triput na tjedan, svaki drugi dan, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom. Interferoni mogu izazvati neuobičajen umor pa ako si ovaj lijek injicirate sami ili ga dajete djetetu, učinite to prije odlaska na spavanje.

Primjenjujte IntronA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu i uzimajte IntronA onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

## Ako primijenite više lijeka IntronA nego što ste trebali

Što prije se javite svom liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

## Ako ste zaboravili primijeniti IntronA

Ako si lijek dajete sami ili skrbite o djetetu koje prima IntronA u kombinaciji s ribavirinom, injicirajte preporučenu dozu čim se sjetite i nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadiili zaboravljenu dozu. Ako prema rasporedu morate primiti injekciju ovog lijeka svaki dan i slučajno ste propustili primijeniti cijelu dnevnu dozu, nastavite liječenje tako da sljedeći dan uzmete uobičajenu dozu. Po potrebi se javite svom liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe.

### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neki bolesnici postanu depresivni kada primaju IntronA sam ili u kombiniranu terapiju s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Obavezno zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Razmislite o tome da zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene ponašanja.

*Djeca i adsolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe lijekom IntronA i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 10-12 godina nakon završetka liječenja.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati IntronA i odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice:

- oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, koje može prouzročiti otežano gutanje ili disanje; koprivnjača; nesvjestica.

Sve su ovo vrlo ozbiljne nuspojave. Ako ih dobijete, možda imate tešku alergijsku reakciju na IntronA. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć ili hospitalizacija. Ovakve vrlo ozbiljne nuspojave javljaju se vrlo rijetko.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, odmah se javite svom liječniku:

- bol u prsištu ili jak kašalj koji ne prestaje; nepravilni ili ubrzani otkucaji srca; nedostatak zraka, smetenost, poteškoće održavanja budnosti, utrnulost ili trnci ili bol u šakama ili stopalima; napadaj (konvulzije); poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom; promjena psihičkog stanja; razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva, promjene ponašanja ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), halucinacije; jaka bol u trbuhi; crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, jako krvarenje iz nosa; bljedilo poput voska, visoka razina šećera u krvi, vrućica ili zimica koje počinju nakon nekoliko tjedana liječenja, bol u križima ili slabinama, poteškoće s mokrenjem, tegobe s očima, vidom ili sluhom, gubitak slухa, teško ili bolno crvenilo ili ranice na koži ili sluznici.

Ovi simptomi mogu upućivati na ozbiljne nuspojave zbog kojih biste mogli zatrebati hitnu medicinsku pomoć. Liječnik će obaviti pretrage krvi kako bi provjerio jesu li broj bijelih krvnih stanica (stanice koje se bore protiv infekcije), broj crvenih krvnih stanica (stanice koje prenose željezo i kisik), broj

trombocita (stanice važne za zgrušavanje krvi) te druge laboratorijske vrijednosti u prihvatljivim granicama. Prijavljen je umjero smanjenje broja svih triju vrsta krvnih stanica - bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita – koje se obično vratilo na normalne vrijednosti.

U početku liječenja lijekom IntronA možete imati reakciju nalik gripi s vrućicom, umorom, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima te zimicom/tresavicom. U slučaju pojave tih simptoma, liječnik Vam može preporučiti da uzimate paracetamol.

Moguće nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja:

<b>Vrlo često</b>	(javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)
<b>Često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)
<b>Manje često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)
<b>Rijetko</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)
<b>Vrlo rijetko</b>	(javljaju se u manje od 1 na 10 000 korisnika)
<b>Nepoznato</b>	(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

*Vrlo često prijavljene nuspojave:*

bol, oticanje i crvenilo ili oštećenje kože na mjestu injekcije, opadanje kose, omaglica, promjene teka, bol u želucu ili trbuhu, proljev, mučnina, virusna infekcija, depresija, emocionalna labilnost, nesanica, tjeskoba, grlobolja i bol pri gutanju, umor, zimica/tresavica, vrućica, reakcija nalik gripi, opće loše osjećanje, glavobolje, gubitak tjelesne težine, povraćanje, razdražljivost, slabost, promjene raspoloženja, kašalj (ponekad jak), nedostatak zraka, svrbež, suha koža, osip, iznenadna i jaka bol u mišićima, bol u zglobovima, mišićno-koštana bol, promjene u laboratorijskim nalazima krvi, uključujući smanjen broj bijelih krvnih stanica. Neka djeca su imala smanjenu brzinu rasta (visine i težine).

*Često prijavljene nuspojave:*

žđ, dehidracija, visok krvni tlak, migrene, natečeno žlijezde, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, menstrualni problemi, smanjen spolni nagon, vaginalni problemi, bol u dojkama, bol u testisima, tegobe sa štitnjačom, crvenilo desni, suhoća usta, crvenilo ili bolnost usta ili jezika, zubobolja ili poremećaj zuba, herpes simplex (groznica), promjena osjeta okusa, želučane tegobe, loša probava (žgaravica), zatvor, povećanje jetre (tegobe s jetrom, ponekad teške), mekana stolica, mokrenje u krevet kod djece, upala sinusa, bronhitis, bol u oku, poremećaj suznih kanala, konjunktivitis ("crvene oči"), uznemirenost, pospanost, mjesečarenje, problemi u ponašanju, nervoza, začpljen nos ili curenje iz nosa, kihanje, ubrzano disanje, blijeda ili crvena koža, modrice, problemi s kožom ili noktima, psorijaza (novonastala ili pogorsana), pojačano znojenje, pojačana potreba za mokrenjem, fini drhtavi pokreti, smanjen osjet dodira, artritis.

*Manje često prijavljene nuspojave:*

bakterijska infekcija, osjećaj trnaca i bockanja i perikarditis (upala srčane ovojnica).

*Rijetko prijavljene nuspojave:*

upala pluća.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave:*

nizak krvni tlak, natečeno lice, šećerna bolest, grčevi u nogama, bol u križima, tegobe s bubrežima, oštećenje živca, krvarenje iz desni, aplastična anemija. Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze, stanja u kojem tijelo prestaje stvarati ili smanjeno stvara crvene krvne stanice. Ovo stanje dovodi do teške anemije, čiji simptomi uključuju neuobičajen umor i nedostatak energije.

Vrlo rijetko je prijavljena sarkoidoza (bolest koju obilježava stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova). Gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama. Prijavljeni su i slučajevi moždanog udara (cerebrovaskularni događaji). Ako razvijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah se javite svom liječniku.

### *Nuspojave nepoznate učestalosti:*

Zabilježeni su poremećaji parodonta (desni) i zuba, promjena boje jezika, promijenjeno psihičko stanje, gubitak svijesti, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje i disanje), bronhokonstrikciju i anafilaksiju (teška alergijska reakcija cijelog tijela), ali je njihova učestalost nepoznata.

Pored navedenog, prilikom primjene lijeka IntronA prijavljena je pojava sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ovojnice slušnog sustava, moždane ovojnice i ovojnice leđne moždine), razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuge i uzbudjenja), kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnica) i samog srca), plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima) i ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječnja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom IntronA.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati IntronA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Kod kratkotrajnog transporta, otopina se prije primjene može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi od ili ispod 25°C naj dulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevног razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevног razdoblja, treba ga baciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjene u izgledu lijeka IntronA.

Nakon izvlačenja doze neiskorišten lijek se mora baciti.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što IntronA sadrži**

- Djelatna tvar je rekombinantni interferon alfa-2b. Jedna boćica sadrži 3 milijuna IU u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

## Kako IntronA izgleda i sadržaj pakiranja

IntronA je dostupan u obliku otopine za injekcije ili infuziju.  
Bistra i bezbojna otopina nalazi se u staklenoj bočici.

IntronA je dostupan u četiri različite veličine pakiranja:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 1 štrcaljkom za injekciju od 1 ml, 1 iglom za injekciju i 1 tupferom za čišćenje
- pakiranje sa 6 bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja:

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

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
d poc\_belux@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
d poc\_czechslovak@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

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
d poc\_belux@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@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

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
d poc\_greece@merck.com

**España**  
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**  
MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**  
Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**  
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**  
Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**  
MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**  
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polška**  
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  
d poc\_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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

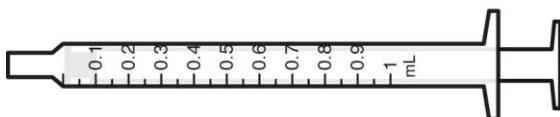
#### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za  
lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA Štrcaljka s nepričvršćenom iglom



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju
- štrcaljku (primjerice od 1 ml)
- iglu za potkožnu injekciju (primjerice 0,4 x 13 mm [veličina 27])
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Očistite gumeni čep na vrhu boćice s IntronA otopinom tupferom za čišćenje.

Izvadite štrcaljku iz omota. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Uzmite iglu i čvrsto je nataknite na vrh štrcaljke.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u bočicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u bočicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjeđu zraka. Ako vidite mjeđu zraka, malo povucite klip, nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjereno prema gore dok mjeđu zraka ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze. Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

### Injeciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuš (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice. Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši.

Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet.

Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od 45° do 90°. Injecirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injeciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom.

Boćicu i pribor za injeciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku i iglu treba odložiti na siguran način u zatvoren spremnik.

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **IntronA 5 milijuna IU/0,5 ml otopina za injekciju ili infuziju interferon alfa-2b**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potreбно je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je IntronA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA
3. Kako primjenjivati IntronA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IntronA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je IntronA i za što se koristi**

IntronA (interferon alfa-2b) mijenja odgovor imunološkog sustava tijela i tako pomaže u borbi protiv infekcija i teških bolesti.

IntronA se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje određenih bolesti koje zahvaćaju krv, koštanu srž, limfne čvorove ili kožu, a mogu se proširiti na cijelo tijelo. Navedene bolesti uključuju leukemiju vlasastih stanica, kroničnu mijeloičnu leukemiju, multipli mijelom, folikularni limfom, karcinoid i maligni melanom.

IntronA se u odraslih bolesnika koristi i za liječenje kroničnog hepatitisa B ili C, što su virusne infekcije jetre.

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata koji imaju prethodno neliječeni kronični hepatitis C.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA**

##### **Nemojte primjenjivati IntronA**

- ako ste alergični na interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku bolest srca.
- ako imate slabu funkciju bubrega ili jetre.
- ako imate uznapredovalu, dekompenziranu (nekontroliranu) bolest jetre.
- ako imate hepatitis i nedavno ste primali lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (osim kratkoročnog liječenja lijekovima na bazi kortizona).
- ako ste imali napadaje (konvulzije).
- ako ste imali neku autoimunu bolest ili ste primatelj presatka organa i uzimate lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (imunološki sustav Vam pomaže u zaštiti od infekcija).
- ako imate loše kontroliranu bolest štitnjače.
- ako se liječite telbivudinom (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").

Djeca i adolescenti:

- ako ste imali teške neurološke ili psihičke tegobe, poput teške depresije ili razmišljanja o samoubojstvu.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IntronA

- ako ste trudni ili planirate trudnoću (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
  - ako se liječite od psihičke bolesti ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja, uključujući depresiju (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Primjena interferona alfa-2b kontraindicirana je u djece i adolescenata koji boluju ili su bolovali od teških psihijatrijskih bolesti (vidjeti dio "Nemojte primjenjivati IntronA").
- ako imate cirozu ili druge tegobe s jetrom (osim hepatitisa B ili C).
  - ako imate psorijazu, bolest se može pogoršati tijekom liječenja lijekom IntronA.
  - dok uzimate IntronA možete privremeno imati povećan rizik od razvoja infekcije. Javite se svom liječniku ako mislite da razvijate infekciju.
  - ako razvijete simptome povezane s prehladom ili drugom infekcijom dišnog sustava, kao što su vrućica, kašalj ili bilo kakve poteškoće s disanjem, obratite se svom liječniku.
  - ako primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice, odmah se javite liječniku.
  - ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek, odmah potražite liječničku pomoć.
  - ako se istodobno liječite i zbog HIV infekcije (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").
  - ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pomnije pratiti.
  - ako ste primili presadak organa, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik odbacivanja presatka. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Poremećaji zuba i desni, koji mogu dovesti do gubitka zuba, prijavljeni su u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom. I suhoća usta može imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka IntronA i ribavirina. Trebate temeljito prati zube dvaput dnevno i obavljati redovite kontrolne preglede zuba. Neki bolesnici mogu povraćati. Ako povraćate, svakako nakon toga temeljito isperite usta.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali srčani napad ili srčane tegobe, poteškoće s disanjem ili upalu pluća, probleme sa zgrušavanjem krvi, bolest jetre, tegobe sa štitnjačom, šećernu bolest te visoki ili niski krvni tlak.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada liječeni zbog depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, smetenosti, nesvjestice, razmišljanja o samoubojstvu ili pokušaja samoubojstva ili ako ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge).

Svakako obavijestite liječnika ako uzimate kineski biljni lijek shosaikoto.

### Drugi lijekovi i IntronA

IntronA pojačat će učinke tvari koje usporavaju rad živčanog sustava što može izazvati omamljenost. Stoga se posavjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o uzimanju alkoholnih pića, tableta za spavanje, sedativa ili jakih lijekova protiv bolova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate teofilin ili aminofilin za liječenje astme, ali i o svim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzimali, pa i onima koji se izdaju bez recepta jer će se doze pojedinih lijekova možda morati prilagoditi dok primate IntronA.

Bolesnici koji boluju i od HIV infekcije: laktacidoza i pogoršanje jetrene funkcije su nuspojave koje se povezuju s vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) koja se koristi u liječenju HIV-a. Ako se liječite vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom, dodatak lijeka IntronA i ribavirina može povećati rizik od razvoja laktacidoze i zatajenja jetre. Liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće znakove i simptome navedenih stanja (svakako pročitajte i uputu o

lijeku za ribavirin). Nadalje, bolesnici koji se liječe lijekom IntronA i ribavirinom u kombinaciji sa zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica).

Ako uzimate telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ili bilo kojim interfeeronom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnlost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga je kombinacija ovog lijeka i telbivudina kontraindicirana.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

### **IntronA s hranom, pićem i alkoholom**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA liječnik će možda tražiti da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. U istraživanjima na gravidnim životnjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak na trudnoću u ljudi nije poznat.

Ako Vam je propisan IntronA u kombinaciji s ribavirinom, ribavirin može biti jako štetan za nerodeno dijete te stoga i ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri spolnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u generativnoj dobi, morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ribavirinom i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.
- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin, ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez uporabe kondoma. To će umanjiti mogućnost da se ribavirin nađe u tijelu žene. Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u generativnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom. Ako ste bolesnik muškog spola, Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga, nemojte dojiti dijete ako primate IntronA. Kod kombiniranog liječenja s ribavirinom obratite pozornost na informacije u odgovarajućim uputama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako ste zbog uzimanja ovog lijeka omamljeni, umorni ili smeteni.

**IntronA** sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 0,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati IntronA**

Uvijek primjenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik je propisao IntronA isključivo Vama za liječenje bolesti od koje trenutno bolujete. Nemojte dijeliti ovaj lijek s drugima.

Liječnik je odredio točnu dozu lijeka IntronA koju trebate primati prema Vašim osobnim potrebama. Doza će se razlikovati ovisno o bolesti koja se liječi.

Ako si IntronA injicirate sami, provjerite je li na pakiranju lijeka koji uzimate jasno navedena doza koja Vam je propisana. Doze koje se moraju primjenjivati triput na tjedan najbolje je davati svaki drugi dan.

U nastavku su navedene uobičajene početne doze za svaku pojedinu bolest. Međutim, doze se mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika, a i liječnik može promijeniti dozu s obzirom na Vaše potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronični hepatitis C: *odrasli* – 3 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom ili samostalno. *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti* – 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom (pročitati i uputu o lijeku za ribavirin).

Leukemija vlastastih stanica: 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronična mijeloična leukemija: 4-5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan supkutanom injekcijom (potkožno).

Multipli mijelom: 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Folikularni limfom: kao dodatak uz kemoterapiju, 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Karcinoid: 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Maligni melanom: uvodna terapija: 20 milijuna IU/m<sup>2</sup>, intravenski, svaki dan tijekom 5 dana u tjednu, 4 uzastopna tjedna. Terapija održavanja: 10 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Liječnik Vam može propisati drugačiju dozu lijeka IntronA, bilo da ga uzimate samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima (npr. citarabinom ili ribavirinom). Ako Vam je IntronA propisan u kombinaciji s drugim lijekom, pročitajte i uputu o lijeku za lijek koji ćete uzimati u kombinaciji. Liječnik će odrediti točan raspored doziranja i doze u skladu s Vašim potrebama. Ako Vam se čini da je učinak lijeka IntronA prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Potkožna primjena:

IntronA je namijenjen prvenstveno za potkožnu primjenu. To znači da se IntronA injicira kroz kratku iglu u masno tkivo neposredno ispod kože. Ako si injekciju dajete sami, dobit ćete upute kako da pripremite i date injekciju. Detaljne upute za potkožnu primjenu nalaze se u ovoj uputi o lijeku (vidjeti dio „KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA“ na kraju upute).

Intravenska infuzija:

Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti bočica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice/boćica, doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u plastičnoj vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

### **Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Primjenjuje se jedna doza lijeka IntronA na dan određen rasporedom. IntronA se daje ili svaki dan (5 ili 7 dana u tjednu) ili triput na tjedan, svaki drugi dan, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom. Interferoni mogu izazvati neuobičajen umor pa ako si ovaj lijek injicirate sami ili ga dajete djetetu, učinite to prije odlaska na spavanje.

Primjenjujte IntronA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu i uzimajte IntronA onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

## Ako primijenite više lijeka IntronA nego što ste trebali

Što prije se javite svom liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

## Ako ste zaboravili primijeniti IntronA

Ako si lijek dajete sami ili skrbite o djetetu koje prima IntronA u kombinaciji s ribavirinom, injicirajte preporučenu dozu čim se sjetite i nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadiili zaboravljenu dozu. Ako prema rasporedu morate primiti injekciju ovog lijeka svaki dan i slučajno ste propustili primijeniti cijelu dnevnu dozu, nastavite liječenje tako da sljedeći dan uzmete uobičajenu dozu. Po potrebi se javite svom liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe.

### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neki bolesnici postanu depresivni kada primaju IntronA sam ili u kombiniranoj terapiji s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Obavezno zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Razmislite o tome da zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene ponašanja.

*Djeca i adsolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe lijekom IntronA i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 10-12 godina nakon završetka liječenja.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati IntronA i odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice:

- oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, koje može prouzročiti otežano gutanje ili disanje; koprivnjača; nesvjestica.

Sve su ovo vrlo ozbiljne nuspojave. Ako ih dobijete, možda imate tešku alergijsku reakciju na IntronA. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć ili hospitalizacija. Ovakve vrlo ozbiljne nuspojave javljaju se vrlo rijetko.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, odmah se javite svom liječniku:

- bol u prsištu ili jak kašalj koji ne prestaje; nepravilni ili ubrzani otkucaji srca; nedostatak zraka, smetenost, poteškoće održavanja budnosti, utrnulost ili trnci ili bol u šakama ili stopalima; napadaj (konvulzije); poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom; promjena psihičkog stanja; razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva, promjene ponašanja ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), halucinacije; jaka bol u trbuhi; crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, jako krvarenje iz nosa; bljedilo poput voska, visoka razina šećera u krvi, vrućica ili zimica koje počinju nakon nekoliko tjedana liječenja, bol u križima ili slabinama, poteškoće s mokrenjem, tegobe s očima, vidom ili sluhom, gubitak sluha, teško ili bolno crvenilo ili ranice na koži ili sluznicu.

Ovi simptomi mogu upućivati na ozbiljne nuspojave zbog kojih biste mogli zatrebati hitnu medicinsku pomoć. Liječnik će obaviti pretrage krvi kako bi provjerio jesu li broj bijelih krvnih stanica (stanice koje se bore protiv infekcije), broj crvenih krvnih stanica (stanice koje prenose željezo i kisik), broj

trombocita (stanice važne za zgrušavanje krv) te druge laboratorijske vrijednosti u prihvatljivim granicama. Prijavljen je umjero smanjenje broja svih triju vrsta krvnih stanica - bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita – koje se obično vratilo na normalne vrijednosti.

U početku liječenja lijekom IntronA možete imati reakciju nalik gripi s vrućicom, umorom, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima te zimicom/tresavicom. U slučaju pojave tih simptoma, liječnik Vam može preporučiti da uzimate paracetamol.

Moguće nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja:

<b>Vrlo često</b>	(javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)
<b>Često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)
<b>Manje često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)
<b>Rijetko</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)
<b>Vrlo rijetko</b>	(javljaju se u manje od 1 na 10 000 korisnika)
<b>Nepoznato</b>	(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

*Vrlo često prijavljene nuspojave:*

bol, oticanje i crvenilo ili oštećenje kože na mjestu injekcije, opadanje kose, omaglica, promjene teka, bol u želucu ili trbuhu, proljev, mučnina, virusna infekcija, depresija, emocionalna labilnost, nesanica, tjeskoba, grlobolja i bol pri gutanju, umor, zimica/tresavica, vrućica, reakcija nalik gripi, opće loše osjećanje, glavobolje, gubitak tjelesne težine, povraćanje, razdražljivost, slabost, promjene raspoloženja, kašalj (ponekad jak), nedostatak zraka, svrbež, suha koža, osip, iznenadna i jaka bol u mišićima, bol u zglobovima, mišićno-koštana bol, promjene u laboratorijskim nalazima krvi, uključujući smanjen broj bijelih krvnih stanica. Neka djeca su imala smanjenu brzinu rasta (visine i težine).

*Često prijavljene nuspojave:*

žđ, dehidracija, visok krvni tlak, migrene, natečene žlijezde, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, menstrualni problemi, smanjen spolni nagon, vaginalni problemi, bol u dojkama, bol u testisima, tegobe sa štitnačom, crvenilo desni, suhoća usta, crvenilo ili bolnost usta ili jezika, zubobolja ili poremećaj zuba, herpes simplex (groznica), promjena osjeta okusa, želučane tegobe, loša probava (žgaravica), zatvor, povećanje jetre (tegobe s jetrom, ponekad teške), mekana stolica, mokrenje u krevet kod djece, upala sinusa, bronhitis, bol u oku, poremećaj suznih kanala, konjunktivitis ("crvene oči"), uznemirenost, pospanost, mjesečarenje, problemi u ponašanju, nervoza, začpljen nos ili curenje iz nosa, kihanje, ubrzano disanje, blijeda ili crvena koža, modrice, problemi s kožom ili noktima, psorijaza (novonastala ili pogorsana), pojačano znojenje, pojačana potreba za mokrenjem, fini drhtavi pokreti, smanjen osjet dodira, artritis.

*Manje često prijavljene nuspojave:*

bakterijska infekcija, osjećaj trnaca i bockanja i perikarditis (upala srčane ovojnica).

*Rijetko prijavljene nuspojave:*

upala pluća.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave:*

nizak krvni tlak, natečeno lice, šećerna bolest, grčevi u nogama, bol u križima, tegobe s bubrezima, oštećenje živca, krvarenje iz desni, aplastična anemija. Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze, stanja u kojem tijelo prestaje stvarati ili smanjeno stvara crvene krvne stanice. Ovo stanje dovodi do teške anemije, čiji simptomi uključuju neuobičajen umor i nedostatak energije.

Vrlo rijetko je prijavljena sarkoidoza (bolest koju obilježava stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova). Gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama. Prijavljeni su i slučajevi moždanog udara (cerebrovaskularni događaji). Ako razvijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah se javite svom liječniku.

### *Nuspojave nepoznate učestalosti:*

Zabilježeni su poremećaji parodonta (desni) i zuba, promjena boje jezika, promijenjeno psihičko stanje, gubitak svijesti, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje i disanje), bronhokonstrikciju i anafilaksiju (teška alergijska reakcija cijelog tijela), ali je njihova učestalost nepoznata.

Pored navedenog, prilikom primjene lijeka IntronA prijavljena je pojava sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ovojnice slušnog sustava, moždane ovojnice i ovojnice leđne moždine), razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuge i uzbudjenja), kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnica) i samog srca), plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima) i ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječnja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom IntronA.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati IntronA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Kod kratkotrajnog transporta, otopina se prije primjene može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi od ili ispod  $25^{\circ}\text{C}$  naj dulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevног razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevног razdoblja, treba ga baciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjene u izgledu lijeka IntronA.

Nakon izvlačenja doze neiskorišten lijek se mora baciti.

Nikada **nemojte** nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što IntronA sadrži**

- Djelatna tvar je rekombinantni interferon alfa-2b. Jedna boćica sadrži 5 milijuna IU u 0,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

## Kako IntronA izgleda i sadržaj pakiranja

IntronA je dostupan u obliku otopine za injekcije ili infuziju.  
Bistra i bezbojna otopina nalazi se u staklenoj bočici.

IntronA je dostupan u četiri različite veličine pakiranja:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 1 štrcaljkom za injekciju od 1 ml, 1 iglom za injekciju i 1 tupferom za čišćenje
- pakiranje sa 6 bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja:

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

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@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

### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@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

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
ddoc\_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

**Latvija**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**  
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polška**  
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  
dpc\_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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

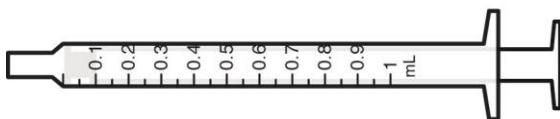
#### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za  
lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA *Štrcaljka s nepričvršćenom iglom*



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćeete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju
- štrcaljku (primjerice od 1 ml)
- iglu za potkožnu injekciju (primjerice 0,4 x 13 mm [veličina 27])
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Očistite gumeni čep na vrhu boćice s IntronA otopinom tupferom za čišćenje.

Izvadite štrcaljku iz omota. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Uzmite iglu i čvrsto je nataknite na vrh štrcaljke.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u bočicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u bočicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjeđuhurića zraka. Ako vidite mjeđuhuriće, malo povucite klip, nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjereno prema gore dok mjeđuhurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze. Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s igлом na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

### Injiciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuš (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice. Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši.

Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet.

Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od 45° do 90°. Injicirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom.

Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku i iglu treba odložiti na siguran način u zatvoren spremnik.

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **IntronA 10 milijuna IU/ml otopina za injekciju ili infuziju interferon alfa-2b**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potreбно je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je IntronA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA
3. Kako primjenjivati IntronA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IntronA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je IntronA i za što se koristi**

IntronA (interferon alfa-2b) mijenja odgovor imunološkog sustava tijela i tako pomaže u borbi protiv infekcija i teških bolesti.

IntronA se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje određenih bolesti koje zahvaćaju krv, koštanu srž, limfne čvorove ili kožu, a mogu se proširiti na cijelo tijelo. Navedene bolesti uključuju leukemiju vlasastih stanica, kroničnu mijeloičnu leukemiju, multipli mijelom, folikularni limfom, karcinoid i maligni melanom.

IntronA se u odraslih bolesnika koristi i za liječenje kroničnog hepatitisa B ili C, što su virusne infekcije jetre.

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata koji imaju prethodno neliječeni kronični hepatitis C.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA**

##### **Nemojte primjenjivati IntronA**

- ako ste alergični na interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku bolest srca.
- ako imate slabu funkciju bubrega ili jetre.
- ako imate uznapredovalu, dekompenziranu (nekontroliranu) bolest jetre.
- ako imate hepatitis i nedavno ste primali lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (osim kratkoročnog liječenja lijekovima na bazi kortizona).
- ako ste imali napadaje (konvulzije).
- ako ste imali neku autoimunu bolest ili ste primatelj presatka organa i uzimate lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (imunološki sustav Vam pomaže u zaštiti od infekcija).
- ako imate loše kontroliranu bolest štitnjače.
- ako se liječite telbivudinom (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").

Djeca i adolescenti:

- ako ste imali teške neurološke ili psihičke tegobe, poput teške depresije ili razmišljanja o samoubojstvu.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IntronA

- ako ste trudni ili planirate trudnoću (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
  - ako se liječite od psihičke bolesti ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja, uključujući depresiju (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Primjena interferona alfa-2b kontraindicirana je u djece i adolescenata koji boluju ili su bolovali od teških psihijatrijskih bolesti (vidjeti dio "Nemojte primjenjivati IntronA").
- ako imate cirozu ili druge tegobe s jetrom (osim hepatitisa B ili C).
  - ako imate psorijazu, bolest se može pogoršati tijekom liječenja lijekom IntronA.
  - dok uzimate IntronA možete privremeno imati povećan rizik od razvoja infekcije. Javite se svom liječniku ako mislite da razvijate infekciju.
  - ako razvijete simptome povezane s prehladom ili drugom infekcijom dišnog sustava, kao što su vrućica, kašalj ili bilo kakve poteškoće s disanjem, obratite se svom liječniku.
  - ako primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice, odmah se javite liječniku.
  - ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek, odmah potražite liječničku pomoć.
  - ako se istodobno liječite i zbog HIV infekcije (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").
  - ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pomnije pratiti.
  - ako ste primili presadak organa, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik odbacivanja presatka. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Poremećaji zuba i desni, koji mogu dovesti do gubitka zuba, prijavljeni su u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom. I suhoća usta može imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka IntronA i ribavirina. Trebate temeljito prati zube dvaput dnevno i obavljati redovite kontrolne preglede zuba. Neki bolesnici mogu povraćati. Ako povraćate, svakako nakon toga temeljito isperite usta.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali srčani napad ili srčane tegobe, poteškoće s disanjem ili upalu pluća, probleme sa zgrušavanjem krvi, bolest jetre, tegobe sa štitnjačom, šećernu bolest te visoki ili niski krvni tlak.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada liječeni zbog depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, smetenosti, nesvjestice, razmišljanja o samoubojstvu ili pokušaja samoubojstva ili ako ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge).

Svakako obavijestite liječnika ako uzimate kineski biljni lijek shosaikoto.

### Drugi lijekovi i IntronA

IntronA pojačat će učinke tvari koje usporavaju rad živčanog sustava što može izazvati omamljenost. Stoga se posavjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o uzimanju alkoholnih pića, tableta za spavanje, sedativa ili jakih lijekova protiv bolova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate teofilin ili aminofilin za liječenje astme, ali i o svim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzimali, pa i onima koji se izdaju bez recepta jer će se doze pojedinih lijekova možda morati prilagoditi dok primate IntronA.

Bolesnici koji boluju i od HIV infekcije: laktacidoza i pogoršanje jetrene funkcije su nuspojave koje se povezuju s vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) koja se koristi u liječenju HIV-a. Ako se liječite vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom, dodatak lijeka IntronA i ribavirina može povećati rizik od razvoja laktacidoze i zatajenja jetre. Liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće znakove i simptome navedenih stanja (svakako pročitajte i uputu o

lijeku za ribavirin). Nadalje, bolesnici koji se liječe lijekom IntronA i ribavirinom u kombinaciji sa zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica).

Ako uzimate telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ili bilo kojim interfeeronom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnlost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga je kombinacija ovog lijeka i telbivudina kontraindicirana.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

### **IntronA s hranom, pićem i alkoholom**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA liječnik će možda tražiti da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. U istraživanjima na gravidnim životnjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak na trudnoću u ljudi nije poznat.

Ako Vam je propisan IntronA u kombinaciji s ribavirinom, ribavirin može biti jako štetan za nerodeno dijete te stoga i ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri spolnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u generativnoj dobi, morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ribavirinom i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.
- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin, ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez uporabe kondoma. To će umanjiti mogućnost da se ribavirin nađe u tijelu žene. Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u generativnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom. Ako ste bolesnik muškog spola, Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga, nemojte dojiti dijete ako primate IntronA. Kod kombiniranog liječenja s ribavirinom obratite pozornost na informacije u odgovarajućim uputama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako ste zbog uzimanja ovog lijeka omamljeni, umorni ili smeteni.

**IntronA** sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 1 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati IntronA**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik je propisao IntronA isključivo Vama za liječenje bolesti od koje trenutno bolujete. Nemojte dijeliti ovaj lijek s drugima.

Liječnik je odredio točnu dozu lijeka IntronA koju trebate primati prema Vašim osobnim potrebama. Doza će se razlikovati ovisno o bolesti koja se liječi.

Ako si IntronA injicirate sami, provjerite je li na pakiranju lijeka koji uzimate jasno navedena doza koja Vam je propisana. Doze koje se moraju primjenjivati triput na tjedan najbolje je davati svaki drugi dan.

U nastavku su navedene uobičajene početne doze za svaku pojedinu bolest. Međutim, doze se mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika, a i liječnik može promijeniti dozu s obzirom na Vaše potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronični hepatitis C: *odrasli* – 3 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom ili samostalno. *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti* – 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom (pročitati i uputu o lijeku za ribavirin).

Leukemija vlastastih stanica: 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronična mijeloična leukemija: 4-5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan supkutanom injekcijom (potkožno).

Multipli mijelom: 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Folikularni limfom: kao dodatak uz kemoterapiju, 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Karcinoid: 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Maligni melanom: uvodna terapija: 20 milijuna IU/m<sup>2</sup>, intravenski, svaki dan tijekom 5 dana u tjednu, 4 uzastopna tjedna. Terapija održavanja: 10 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Liječnik Vam može propisati drugačiju dozu lijeka IntronA, bilo da ga uzimate samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima (npr. citarabinom ili ribavirinom). Ako Vam je IntronA propisan u kombinaciji s drugim lijekom, pročitajte i uputu o lijeku za lijek koji ćete uzimati u kombinaciji. Liječnik će odrediti točan raspored doziranja i doze u skladu s Vašim potrebama. Ako Vam se čini da je učinak lijeka IntronA prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Potkožna primjena:

IntronA je namijenjen prvenstveno za potkožnu primjenu. To znači da se IntronA injicira kroz kratku iglu u masno tkivo neposredno ispod kože. Ako si injekciju dajete sami, dobit ćete upute kako da pripremite i date injekciju. Detaljne upute za potkožnu primjenu nalaze se u ovoj uputi o lijeku (vidjeti dio „KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA“ na kraju upute).

Intravenska infuzija:

Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti bočica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice/boćica, doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u plastičnoj vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

### **Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Primjenjuje se jedna doza lijeka IntronA na dan određen rasporedom. IntronA se daje ili svaki dan (5 ili 7 dana u tjednu) ili triput na tjedan, svaki drugi dan, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom. Interferoni mogu izazvati neuobičajen umor pa ako si ovaj lijek injicirate sami ili ga dajete djetetu, učinite to prije odlaska na spavanje.

Primjenjujte IntronA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu i uzimajte IntronA onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

## Ako primijenite više lijeka IntronA nego što ste trebali

Što prije se javite svom liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

## Ako ste zaboravili primijeniti IntronA

Ako si lijek dajete sami ili skrbite o djetetu koje prima IntronA u kombinaciji s ribavirinom, injicirajte preporučenu dozu čim se sjetite i nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadiili zaboravljenu dozu. Ako prema rasporedu morate primiti injekciju ovog lijeka svaki dan i slučajno ste propustili primijeniti cijelu dnevnu dozu, nastavite liječenje tako da sljedeći dan uzmete uobičajenu dozu. Po potrebi se javite svom liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe.

### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neki bolesnici postanu depresivni kada primaju IntronA sam ili u kombiniranu terapiju s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Obavezno zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Razmislite o tome da zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene ponašanja.

*Djeca i adsolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe lijekom IntronA i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 10-12 godina nakon završetka liječenja.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati IntronA i odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice:

- oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, koje može prouzročiti otežano gutanje ili disanje; koprivnjača; nesvjestica.

Sve su ovo vrlo ozbiljne nuspojave. Ako ih dobijete, možda imate tešku alergijsku reakciju na IntronA. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć ili hospitalizacija. Ovakve vrlo ozbiljne nuspojave javljaju se vrlo rijetko.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, odmah se javite svom liječniku:

- bol u prsištu ili jak kašalj koji ne prestaje; nepravilni ili ubrzani otkucaji srca; nedostatak zraka, smetenost, poteškoće održavanja budnosti, utrnulost ili trnci ili bol u šakama ili stopalima; napadaj (konvulzije); poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom; promjena psihičkog stanja; razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva, promjene ponašanja ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), halucinacije; jaka bol u trbuhi; crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, jako krvarenje iz nosa; bljedilo poput voska, visoka razina šećera u krvi, vrućica ili zimica koje počinju nakon nekoliko tjedana liječenja, bol u križima ili slabinama, poteškoće s mokrenjem, tegobe s očima, vidom ili sluhom, gubitak sluha, teško ili bolno crvenilo ili ranice na koži ili sluznici.

Ovi simptomi mogu upućivati na ozbiljne nuspojave zbog kojih biste mogli zatrebati hitnu medicinsku pomoć. Liječnik će obaviti pretrage krvi kako bi provjerio jesu li broj bijelih krvnih stanica (stanice koje se bore protiv infekcije), broj crvenih krvnih stanica (stanice koje prenose željezo i kisik), broj

trombocita (stanice važne za zgrušavanje krví) te druge laboratorijske vrijednosti u prihvatljivim granicama. Prijavljen je umjeroen smanjenje broja svih triju vrsta krvnih stanica - bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita – koje se obično vratilo na normalne vrijednosti.

U početku liječenja lijekom IntronA možete imati reakciju nalik gripi s vrućicom, umorom, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima te zimicom/tresavicom. U slučaju pojave tih simptoma, liječnik Vam može preporučiti da uzimate paracetamol.

Moguće nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja:

<b>Vrlo često</b>	(javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)
<b>Često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)
<b>Manje često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)
<b>Rijetko</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)
<b>Vrlo rijetko</b>	(javljaju se u manje od 1 na 10 000 korisnika)
<b>Nepoznato</b>	(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

*Vrlo često prijavljene nuspojave:*

bol, oticanje i crvenilo ili oštećenje kože na mjestu injekcije, opadanje kose, omaglica, promjene teka, bol u želucu ili trbuhi, proljev, mučnina, virusna infekcija, depresija, emocionalna labilnost, nesanica, tjeskoba, grlobolja i bol pri gutanju, umor, zimica/tresavica, vrućica, reakcija nalik gripi, opće loše osjećanje, glavobolje, gubitak tjelesne težine, povraćanje, razdražljivost, slabost, promjene raspoloženja, kašalj (ponekad jak), nedostatak zraka, svrbež, suha koža, osip, iznenadna i jaka bol u mišićima, bol u zglobovima, mišićno-koštana bol, promjene u laboratorijskim nalazima krvi, uključujući smanjen broj bijelih krvnih stanica. Neka djeca su imala smanjenu brzinu rasta (visine i težine).

*Često prijavljene nuspojave:*

žđ, dehidracija, visok krvni tlak, migrene, natečene žlijezde, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, menstrualni problemi, smanjen spolni nagon, vaginalni problemi, bol u dojkama, bol u testisima, tegobe sa štitnjačom, crvenilo desni, suhoća usta, crvenilo ili bolnost usta ili jezika, zubobolja ili poremećaj zuba, herpes simplex (groznica), promjena osjeta okusa, želučane tegobe, loša probava (žgaravica), zatvor, povećanje jetre (tegobe s jetrom, ponekad teške), mekana stolica, mokrenje u krevet kod djece, upala sinusa, bronhitis, bol u oku, poremećaj suznih kanala, konjunktivitis ("crvene oči"), uznemirenost, pospanost, mjesečarenje, problemi u ponašanju, nervoza, začpljen nos ili curenje iz nosa, kihanje, ubrzano dihanje, blijeda ili crvena koža, modrice, problemi s kožom ili noktima, psorijaza (novonastala ili pogorsana), pojačano znojenje, pojačana potreba za mokrenjem, fini drhtavi pokreti, smanjen osjet dodira, artritis.

*Manje često prijavljene nuspojave:*

bakterijska infekcija, osjećaj trnaca i bockanja i perikarditis (upala srčane ovojnica).

*Rijetko prijavljene nuspojave:*

upala pluća.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave:*

nizak krvni tlak, natečeno lice, šećerna bolest, grčevi u nogama, bol u križima, tegobe s bubrezima, oštećenje živca, krvarenje iz desni, aplastična anemija. Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze, stanja u kojem tijelo prestaje stvarati ili smanjeno stvara crvene krvne stanice. Ovo stanje dovodi do teške anemije, čiji simptomi uključuju neuobičajen umor i nedostatak energije.

Vrlo rijetko je prijavljena sarkoidoza (bolest koju obilježava stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova). Gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama. Prijavljeni su i slučajevi moždanog udara (cerebrovaskularni događaji). Ako razvijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah se javite svom liječniku.

#### *Nuspojave nepoznate učestalosti:*

Zabilježeni su poremećaji parodonta (desni) i zuba, promjena boje jezika, promijenjeno psihičko stanje, gubitak svijesti, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje i disanje), bronhokonstrikciju i anafilaksiju (teška alergijska reakcija cijelog tijela), ali je njihova učestalost nepoznata.

Pored navedenog, prilikom primjene lijeka IntronA prijavljena je pojava sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ovojnice slušnog sustava, moždane ovojnice i ovojnice leđne moždine), razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuge i uzbudjenja), kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnica) i samog srca), plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima) i ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječnja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom IntronA.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati IntronA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Kod kratkotrajnog transporta, otopina se prije primjene može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi od ili ispod  $25^{\circ}\text{C}$  najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevног razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevног razdoblja, treba ga baciti.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjene u izgledu lijeka IntronA.

Nakon izvlačenja doze neiskorišten lijek se mora baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što IntronA sadrži**

- Djelatna tvar je rekombinantni interferon alfa-2b. Jedna bočica sadrži 10 milijuna IU u 1 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.

## Kako IntronA izgleda i sadržaj pakiranja

IntronA je dostupan u obliku otopine za injekcije ili infuziju.  
Bistra i bezbojna otopina nalazi se u staklenoj bočici.

IntronA je dostupan u četiri različite veličine pakiranja:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 1 štrcaljkom za injekciju od 2 ml, 1 iglom za injekciju i 1 tupferom za čišćenje
- pakiranje sa 6 bočica, 6 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 6 igala za injekciju i 6 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 bočica, 12 štrcaljki za injekciju od 2 ml, 12 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja:

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

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dproc\_czechslovak@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

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@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

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
ddoc\_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

**Latvija**  
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Österreich**  
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polksa**  
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  
dpc\_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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

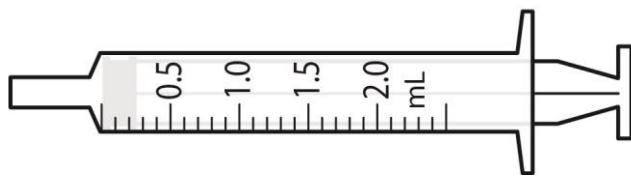
#### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za  
lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA Štrcaljka s nepričvršćenom iglom



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjetne davanja injekcije.

### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju
- štrcaljku (primjerice od 2 ml)
- iglu za potkožnu injekciju (primjerice 0,4 x 13 mm [veličina 27])
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Očistite gumeni čep na vrhu boćice s IntronA otopinom tupferom za čišćenje.

Izvadite štrcaljku iz omota. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Uzmite iglu i čvrsto je nataknite na vrh štrcaljke.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u bočicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u bočicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjeđuhrića zraka. Ako vidite mjeđuhriće, malo povucite klip, nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjereno prema gore dok mjeđuhrići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze. Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

### Injeciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuš (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice. Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši.

Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet.

Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od 45° do 90°. Injecirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravno iz kože.

Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom.

Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku i iglu treba odložiti na siguran način u zatvoren spremnik.

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **IntronA 18 milijuna IU/3 ml otopina za injekciju ili infuziju interferon alfa-2b**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je IntronA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA
3. Kako primjenjivati IntronA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IntronA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je IntronA i za što se koristi**

IntronA (interferon alfa-2b) mijenja odgovor imunološkog sustava tijela i tako pomaže u borbi protiv infekcija i teških bolesti.

IntronA se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje određenih bolesti koje zahvaćaju krv, koštanu srž, limfne čvorove ili kožu, a mogu se proširiti na cijelo tijelo. Navedene bolesti uključuju leukemiju vlasastih stanica, kroničnu mijeloičnu leukemiju, multipli mijelom, folikularni limfom, karcinoid i maligni melanom.

IntronA se u odraslih bolesnika koristi i za liječenje kroničnog hepatitisa B ili C, što su virusne infekcije jetre.

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata koji imaju prethodno neliječeni kronični hepatitis C.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA**

##### **Nemojte primjenjivati IntronA**

- ako ste alergični na interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku bolest srca.
- ako imate slabu funkciju bubrega ili jetre.
- ako imate uznapredovalu, dekompenziranu (nekontroliranu) bolest jetre.
- ako imate hepatitis i nedavno ste primali lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (osim kratkoročnog liječenja lijekovima na bazi kortizona).
- ako ste imali napadaje (konvulzije).
- ako ste imali neku autoimunu bolest ili ste primatelj presatka organa i uzimate lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (imunološki sustav Vam pomaže u zaštiti od infekcija).
- ako imate loše kontroliranu bolest štitnjače.
- ako se liječite telbivudinom (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").

Djeca i adolescenti:

- ako ste imali teške neurološke ili psihičke tegobe, poput teške depresije ili razmišljanja o samoubojstvu.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IntronA

- ako ste trudni ili planirate trudnoću (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
  - ako se liječite od psihičke bolesti ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja, uključujući depresiju (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Primjena interferona alfa-2b kontraindicirana je u djece i adolescenata koji boluju ili su bolovali od teških psihijatrijskih bolesti (vidjeti dio "Nemojte primjenjivati IntronA").
- ako imate cirozu ili druge tegobe s jetrom (osim hepatitisa B ili C).
  - ako imate psorijazu, bolest se može pogoršati tijekom liječenja lijekom IntronA.
  - dok uzimate IntronA možete privremeno imati povećan rizik od razvoja infekcije. Javite se svom liječniku ako mislite da razvijate infekciju.
  - ako razvijete simptome povezane s prehladom ili drugom infekcijom dišnog sustava, kao što su vrućica, kašalj ili bilo kakve poteškoće s disanjem, obratite se svom liječniku.
  - ako primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice, odmah se javite liječniku.
  - ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, pištanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek, odmah potražite liječničku pomoć.
  - ako se istodobno liječite i zbog HIV infekcije (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").
  - ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pomnije pratiti.
  - ako ste primili presadak organa, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik odbacivanja presatka. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Poremećaji zuba i desni, koji mogu dovesti do gubitka zuba, prijavljeni su u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom. I suhoća usta može imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka IntronA i ribavirina. Trebate temeljito prati zube dvaput dnevno i obavljati redovite kontrolne preglede zuba. Neki bolesnici mogu povraćati. Ako povraćate, svakako nakon toga temeljito isperite usta.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali srčani napad ili srčane tegobe, poteškoće s disanjem ili upalu pluća, probleme sa zgrušavanjem krvi, bolest jetre, tegobe sa štitnjačom, šećernu bolest te visoki ili niski krvni tlak.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada liječeni zbog depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, smetenosti, nesvjestice, razmišljanja o samoubojstvu ili pokušaja samoubojstva ili ako ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge).

Svakako obavijestite liječnika ako uzimate kineski biljni lijek shosaikoto.

### Drugi lijekovi i IntronA

IntronA pojačat će učinke tvari koje usporavaju rad živčanog sustava što može izazvati omamljenost. Stoga se posavjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o uzimanju alkoholnih pića, tableta za spavanje, sedativa ili jakih lijekova protiv bolova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate teofilin ili aminofilin za liječenje astme, ali i o svim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzimali, pa i onima koji se izdaju bez recepta jer će se doze pojedinih lijekova možda morati prilagoditi dok primate IntronA.

Bolesnici koji boluju i od HIV infekcije: laktacidoza i pogoršanje jetrene funkcije su nuspojave koje se povezuju s vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) koja se koristi u liječenju HIV-a. Ako se liječite vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom, dodatak lijeka IntronA i ribavirina može povećati rizik od razvoja laktacidoze i zatajenja jetre. Liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće znakove i simptome navedenih stanja (svakako pročitajte i uputu o

lijeku za ribavirin). Nadalje, bolesnici koji se liječe lijekom IntronA i ribavirinom u kombinaciji sa zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica).

Ako uzimate telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ili bilo kojim interfeeronom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnlost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga je kombinacija ovog lijeka i telbivudina kontraindicirana.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

### **IntronA s hranom, pićem i alkoholom**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA liječnik će možda tražiti da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. U istraživanjima na gravidnim životnjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak na trudnoću u ljudi nije poznat.

Ako Vam je propisan IntronA u kombinaciji s ribavirinom, ribavirin može biti jako štetan za nerodeno dijete te stoga i ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri spolnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u generativnoj dobi, morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ribavirinom i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.
- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin, ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez uporabe kondoma. To će umanjiti mogućnost da se ribavirin nađe u tijelu žene. Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u generativnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom. Ako ste bolesnik muškog spola, Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga, nemojte dojiti dijete ako primate IntronA. Kod kombiniranog liječenja s ribavirinom obratite pozornost na informacije u odgovarajućim uputama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako ste zbog uzimanja ovog lijeka omamljeni, umorni ili smeteni.

**IntronA** sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 3 ml, tj. zanemarive količine natrija.

### **3. Kako primjenjivati IntronA**

Uvijek primjenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik je propisao IntronA isključivo Vama za liječenje bolesti od koje trenutno bolujete. Nemojte dijeliti ovaj lijek s drugima.

Liječnik je odredio točnu dozu lijeka IntronA koju trebate primati prema Vašim osobnim potrebama. Doza će se razlikovati ovisno o bolesti koja se liječi.

Ako si IntronA injicirate sami, provjerite je li na pakiranju lijeka koji uzimate jasno navedena doza koja Vam je propisana. Doze koje se moraju primjenjivati triput na tjedan najbolje je davati svaki drugi dan.

U nastavku su navedene uobičajene početne doze za svaku pojedinu bolest. Međutim, doze se mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika, a i liječnik može promijeniti dozu s obzirom na Vaše potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronični hepatitis C: *odrasli* – 3 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom ili samostalno. *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti* – 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom (pročitati i uputu o lijeku za ribavirin).

Leukemija vlastastih stanica: 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronična mijeloična leukemija: 4-5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan supkutanom injekcijom (potkožno).

Multipli mijelom: 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Folikularni limfom: kao dodatak uz kemoterapiju, 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Karcinoid: 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Maligni melanom: uvodna terapija: 20 milijuna IU/m<sup>2</sup>, intravenski, svaki dan tijekom 5 dana u tjednu, 4 uzastopna tjedna. Terapija održavanja: 10 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Liječnik Vam može propisati drugačiju dozu lijeka IntronA, bilo da ga uzimate samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima (npr. citarabinom ili ribavirinom). Ako Vam je IntronA propisan u kombinaciji s drugim lijekom, pročitajte i uputu o lijeku za lijek koji ćete uzimati u kombinaciji. Liječnik će odrediti točan raspored doziranja i doze u skladu s Vašim potrebama. Ako Vam se čini da je učinak lijeka IntronA prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Potkožna primjena:

IntronA je namijenjen prvenstveno za potkožnu primjenu. To znači da se IntronA injicira kroz kratku iglu u masno tkivo neposredno ispod kože. Ako si injekciju dajete sami, dobit ćete upute kako da pripremite i date injekciju. Detaljne upute za potkožnu primjenu nalaze se u ovoj uputi o lijeku (vidjeti dio „KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA“ na kraju upute).

Intravenska infuzija:

Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti bočica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice/boćica, doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u plastičnoj vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

### **Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Primjenjuje se jedna doza lijeka IntronA na dan određen rasporedom. IntronA se daje ili svaki dan (5 ili 7 dana u tjednu) ili triput na tjedan, svaki drugi dan, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom. Interferoni mogu izazvati neuobičajen umor pa ako si ovaj lijek injicirate sami ili ga dajete djetetu, učinite to prije odlaska na spavanje.

Primjenjujte IntronA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu i uzimajte IntronA onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

## Ako primijenite više lijeka IntronA nego što ste trebali

Što prije se javite svom liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

## Ako ste zaboravili primijeniti IntronA

Ako si lijek dajete sami ili skrbite o djetetu koje prima IntronA u kombinaciji s ribavirinom, injicirajte preporučenu dozu čim se sjetite i nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadiili zaboravljenu dozu. Ako prema rasporedu morate primiti injekciju ovog lijeka svaki dan i slučajno ste propustili primijeniti cijelu dnevnu dozu, nastavite liječenje tako da sljedeći dan uzmete uobičajenu dozu. Po potrebi se javite svom liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe.

### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neki bolesnici postanu depresivni kada primaju IntronA sam ili u kombiniranoj terapiji s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Obavezno zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Razmislite o tome da zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene ponašanja.

*Djeca i adsolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe lijekom IntronA i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 10-12 godina nakon završetka liječenja.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati IntronA i odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice:

- oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, koje može prouzročiti otežano gutanje ili disanje; koprivnjača; nesvjestica.

Sve su ovo vrlo ozbiljne nuspojave. Ako ih dobijete, možda imate tešku alergijsku reakciju na IntronA. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć ili hospitalizacija. Ovakve vrlo ozbiljne nuspojave javljaju se vrlo rijetko.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, odmah se javite svom liječniku:

- bol u prsištu ili jak kašalj koji ne prestaje; nepravilni ili ubrzani otkucaji srca; nedostatak zraka, smetenost, poteškoće održavanja budnosti, utrnulost ili trnci ili bol u šakama ili stopalima; napadaj (konvulzije); poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom; promjena psihičkog stanja; razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva, promjene ponašanja ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), halucinacije; jaka bol u trbuhi; crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, jako krvarenje iz nosa; bljedilo poput voska, visoka razina šećera u krvi, vrućica ili zimica koje počinju nakon nekoliko tjedana liječenja, bol u križima ili slabinama, poteškoće s mokrenjem, tegobe s očima, vidom ili sluhom, gubitak slухa, teško ili bolno crvenilo ili ranice na koži ili sluznici.

Ovi simptomi mogu upućivati na ozbiljne nuspojave zbog kojih biste mogli zatrebati hitnu medicinsku pomoć. Liječnik će obaviti pretrage krvi kako bi provjerio jesu li broj bijelih krvnih stanica (stanice koje se bore protiv infekcije), broj crvenih krvnih stanica (stanice koje prenose željezo i kisik), broj

trombocita (stanice važne za zgrušavanje krví) te druge laboratorijske vrijednosti u prihvatljivim granicama. Prijavljen je umjeroen smanjenje broja svih triju vrsta krvnih stanica - bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita – koje se obično vratilo na normalne vrijednosti.

U početku liječenja lijekom IntronA možete imati reakciju nalik gripi s vrućicom, umorom, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima te zimicom/tresavicom. U slučaju pojave tih simptoma, liječnik Vam može preporučiti da uzimate paracetamol.

Moguće nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja:

<b>Vrlo često</b>	(javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)
<b>Često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)
<b>Manje često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)
<b>Rijetko</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)
<b>Vrlo rijetko</b>	(javljaju se u manje od 1 na 10 000 korisnika)
<b>Nepoznato</b>	(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

*Vrlo često prijavljene nuspojave:*

bol, oticanje i crvenilo ili oštećenje kože na mjestu injekcije, opadanje kose, omaglica, promjene teka, bol u želucu ili trbuhi, proljev, mučnina, virusna infekcija, depresija, emocionalna labilnost, nesanica, tjeskoba, grlobolj i bol pri gutanju, umor, zimica/tresavica, vrućica, reakcija nalik gripi, opće loše osjećanje, glavobolje, gubitak tjelesne težine, povraćanje, razdražljivost, slabost, promjene raspoloženja, kašalj (ponekad jak), nedostatak zraka, svrbež, suha koža, osip, iznenadna i jaka bol u mišićima, bol u zglobovima, mišićno-koštana bol, promjene u laboratorijskim nalazima krvi, uključujući smanjen broj bijelih krvnih stanica. Neka djeca su imala smanjenu brzinu rasta (visine i težine).

*Često prijavljene nuspojave:*

žed, dehidracija, visok krvni tlak, migrene, natečeno žlijezde, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, menstrualni problemi, smanjen spolni nagon, vaginalni problemi, bol u dojkama, bol u testisima, tegobe sa štitnjačom, crvenilo desni, suhoća usta, crvenilo ili bolnost usta ili jezika, zubobolja ili poremećaj zuba, herpes simplex (groznica), promjena osjeta okusa, želučane tegobe, loša probava (žgaravica), zatvor, povećanje jetre (tegobe s jetrom, ponekad teške), mekana stolica, mokrenje u krevet kod djece, upala sinusa, bronhitis, bol u oku, poremećaj suznih kanala, konjunktivitis ("crvene oči"), uznemirenost, pospanost, mjesečarenje, problemi u ponašanju, nervozna, začpljen nos ili curenje iz nosa, kihanje, ubrzano disanje, blijeda ili crvena koža, modrice, problemi s kožom ili noktima, psorijaza (novonastala ili pogorsana), pojačano znojenje, pojačana potreba za mokrenjem, fini drhtavi pokreti, smanjen osjet dodira, artritis.

*Manje često prijavljene nuspojave:*

bakterijska infekcija, osjećaj trnaca i bockanja i perikarditis (upala srčane ovojnica).

*Rijetko prijavljene nuspojave:*

upala pluća.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave:*

nizak krvni tlak, natečeno lice, šećerna bolest, grčevi u nogama, bol u križima, tegobe s bubrezima, oštećenje živca, krvarenje iz desni, aplastična anemija. Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze, stanja u kojem tijelo prestaje stvarati ili smanjeno stvara crvene krvne stanice. Ovo stanje dovodi do teške anemije, čiji simptomi uključuju neuobičajen umor i nedostatak energije.

Vrlo rijetko je prijavljena sarkoidoza (bolest koju obilježava stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova). Gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama. Prijavljeni su i slučajevi moždanog udara (cerebrovaskularni događaji). Ako razvijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah se javite svom liječniku.

#### *Nuspojave nepoznate učestalosti:*

Zabilježeni su poremećaji parodonta (desni) i zuba, promjena boje jezika, promijenjeno psihičko stanje, gubitak svijesti, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje i disanje), bronhokonstrikciju i anafilaksiju (teška alergijska reakcija cijelog tijela), ali je njihova učestalost nepoznata.

Pored navedenog, prilikom primjene lijeka IntronA prijavljena je pojava sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ovojnice slušnog sustava, moždane ovojnice i ovojnice leđne moždine), razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuge i uzbudjenja), kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnica) i samog srca), plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima) i ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječnja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom IntronA.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati IntronA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Kod kratkotrajnog transporta, otopina se prije primjene može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi od ili ispod  $25^{\circ}\text{C}$  najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevног razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevног razdoblja, treba ga baciti.

Nakon otvaranja lijek se smije čuvati najdulje 28 dana na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ .

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjene u izgledu lijeka IntronA.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što IntronA sadrži**

- Djelatna tvar je rekombinantni interferon alfa-2b. Jedna boćica sadrži 18 milijuna IU u 3 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.
- Jedan ml otopine sadrži 6 milijuna IU interferona alfa-2b.

## Kako IntronA izgleda i sadržaj pakiranja

IntronA je dostupan u obliku otopine za injekcije ili infuziju.  
Bistra i bezbojna otopina nalazi se u staklenoj bočici.

IntronA je dostupan u devet različitih veličina pakiranja:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igale za injekciju i 144 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja:

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

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

#### **Belique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dproc\_czechslovak@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

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dproc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@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

**Eesti**  
Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**  
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
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

**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

**Polksa**  
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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

## Ostali izvori informacija

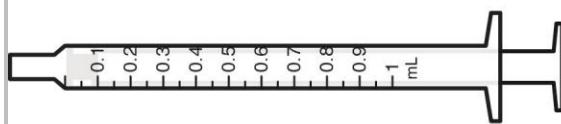
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA

### Štrcaljka s nepričvršćenom iglom



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

#### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju
- štrcaljku (primjerice od 1 ml)
- iglu za potkožnu injekciju (primjerice 0,4 x 13 mm [veličina 27])
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

#### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Ako imate višedoznu bočicu, zatvarač ćete morati skinuti samo kad budete pripremali prvu dozu. Očistite gumeni čep na vrhu boćice s IntronA otopinom tupferom za čišćenje. Izvadite štrcaljku iz omota. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Uzmite iglu i čvrsto je nataknite na vrh štrcaljke.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u bočicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u bočicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako vidite mjehuriće, malo povucite klip, nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjerenom prema gore dok mjehurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze.

Volumen koji treba izvući za pojedinu dozu:

Volumen (ml)	Odgovarajuća doza (milijuni IU) koja se dobiva primjenom IntronA 18 milijuna IU/3 ml otopine za injekciju ili infuziju
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

### Injiciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuh (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice.

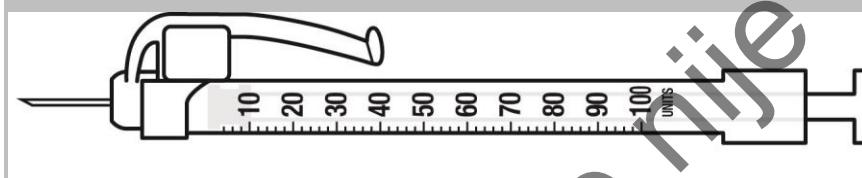
Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši. Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet. Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od 45° do 90°. Injicirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom.

Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku i iglu treba odložiti na siguran način u zatvoren spremnik. Ako imate višedoznu bočicu, svakako je vratite u hladnjak.

### KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA

*Štrcaljka s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle*



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju,
- štrcaljku od 1 ml s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle (štrcaljka BD SafetyGlide),
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Ako imate višedoznu bočicu, zatvarač ćete morati skinuti samo kad budete pripremali prvu dozu. Tupferom za čišćenje očistite gumeni čep na vrhu boćice koja sadrži IntronA otopinu.

Izvadite štrcaljku iz omota. Okrenite uređaj za zaštitu igle tako da bude poravnat s kosim otvorom vrha igle ili da možete očitati skalu.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao Vaš liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u boćicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u boćicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik (Dijagram A).



Dijagram A

Izvadite iglu iz bočice i provjerite ima li u štrcaljki mjeđurića zraka. Ako vidite mjeđuriće, malo povucite klip; nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjereno prema gore dok mjeđurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze.

Volumen koji treba izvući za pojedinu dozu:

Volumen (ml)	Odgovarajuća doza (milijuni IU) koja se dobiva primjenom IntronA 18 milijuna IU/3 ml otopine za injekciju ili infuziju
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

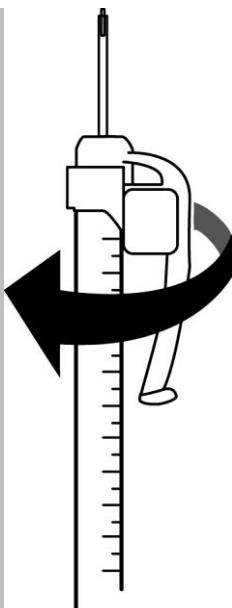
Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

#### Injeciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuh (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki, za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice.

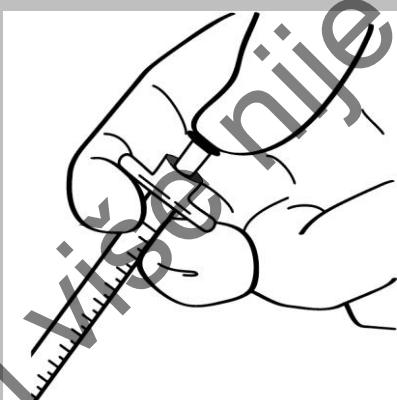
Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši. Skinite štitnik s igle. Radi praktičnijeg korištenja, uređaj za zaštitu igle može se okretati kako bi se olakšala primjena injekcije (Dijagram B).



Dijagram B

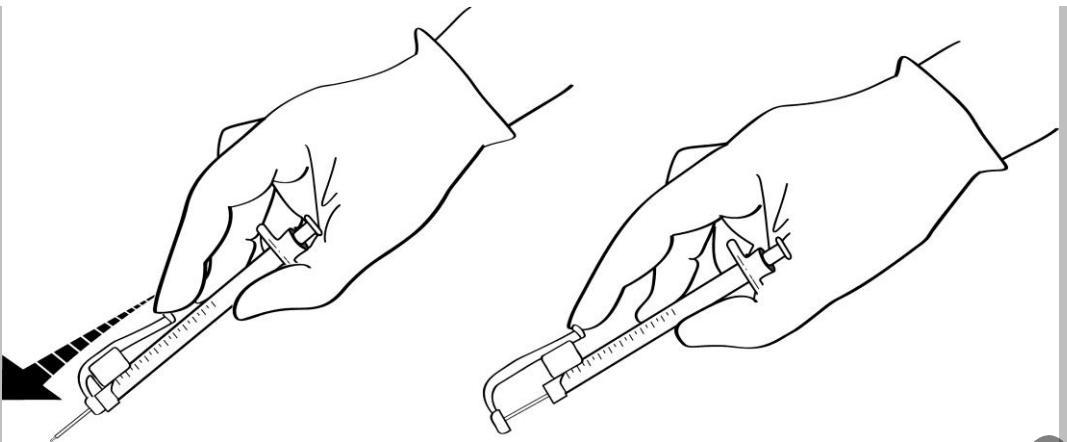
Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet. Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od  $45^{\circ}$  do  $90^{\circ}$ . Injicirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja (Dijagram C).



Dijagram C

Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom.

Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Nakon što štrcaljku izvadite iz mesta injiciranja, aktivirajte sigurnosni mehanizam tako što ćete klizni zatvarač gurati naprijed sve dok se potpuno ne izravna i prekrije vrh igle (Dijagram D). Pregledajte kako biste se uvjerili da je klizni zatvarač došao do kraja i da je vrh igle prekriven. Ako ne možete aktivirati mehanizam, odmah odložite u spremnik odobren za prikupljanje oštih predmeta. Štrcaljku s pričvršćenom iglom odložite na siguran način u zatvoren spremnik. Ako imate višedoznu bočicu, svakako je vratite u hladnjak.



Dijagram D

Ovlašteni predstavnik:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgija

Lijek koji više nije odobren

## **Uputa o lijeku: Informacije za korisnika**

### **IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopina za injekciju ili infuziju interferon alfa-2b**

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, обратите se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potreбно je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestrzu. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je IntronA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA
3. Kako primjenjivati IntronA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati IntronA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je IntronA i za što se koristi**

IntronA (interferon alfa-2b) mijenja odgovor imunološkog sustava tijela i tako pomaže u borbi protiv infekcija i teških bolesti.

IntronA se primjenjuje u odraslih bolesnika za liječenje određenih bolesti koje zahvaćaju krv, koštanu srž, limfne čvorove ili kožu, a mogu se proširiti na cijelo tijelo. Navedene bolesti uključuju leukemiju vlasastih stanica, kroničnu mijeloičnu leukemiju, multipli mijelom, folikularni limfom, karcinoid i maligni melanom.

IntronA se u odraslih bolesnika koristi i za liječenje kroničnog hepatitisa B ili C, što su virusne infekcije jetre.

IntronA se primjenjuje u kombinaciji s ribavirinom u djece u dobi od 3 i više godina i adolescenata koji imaju prethodno neliječeni kronični hepatitis C.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati IntronA**

##### **Nemojte primjenjivati IntronA**

- ako ste alergični na interferon ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate tešku bolest srca.
- ako imate slabu funkciju bubrega ili jetre.
- ako imate uznapredovalu, dekompenziranu (nekontroliranu) bolest jetre.
- ako imate hepatitis i nedavno ste primali lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (osim kratkoročnog liječenja lijekovima na bazi kortizona).
- ako ste imali napadaje (konvulzije).
- ako ste imali neku autoimunu bolest ili ste primatelj presatka organa i uzimate lijekove koji potiskuju aktivnost imunološkog sustava (imunološki sustav Vam pomaže u zaštiti od infekcija).
- ako imate loše kontroliranu bolest štitnjače.
- ako se liječite telbivudinom (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").

Djeca i adolescenti:

- ako ste imali teške neurološke ili psihičke tegobe, poput teške depresije ili razmišljanja o samoubojstvu.

### Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite IntronA

- ako ste trudni ili planirate trudnoću (vidjeti dio "Trudnoća i dojenje").
- ako se liječite od psihičke bolesti ili ste se u prošlosti liječili od bilo kojeg drugog neurološkog ili psihičkog poremećaja, uključujući depresiju (poput osjećaja tuge, malodušnosti) ili ponašanje koje upućuje na moguće samoubojstvo ili ubojstvo (vidjeti dio 4. "Moguće nuspojave").
- Primjena interferona alfa-2b kontraindicirana je u djece i adolescenata koji boluju ili su bolovali od teških psihijatrijskih bolesti (vidjeti dio "Nemojte primjenjivati IntronA").
- ako imate cirozu ili druge tegobe s jetrom (osim hepatitisa B ili C).
- ako imate psorijazu, bolest se može pogoršati tijekom liječenja lijekom IntronA.
- dok uzimate IntronA možete privremeno imati povećan rizik od razvoja infekcije. Javite se svom liječniku ako mislite da razvijate infekciju.
- ako razvijete simptome povezane s prehladom ili drugom infekcijom dišnog sustava, kao što su vrućica, kašalj ili bilo kakve poteškoće s disanjem, obratite se svom liječniku.
- ako primijetite neuobičajeno krvarenje ili modrice, odmah se javite liječniku.
- ako razvijete simptome teške alergijske reakcije (kao što su otežano disanje, piskanje pri disanju ili koprivnjača) dok uzimate ovaj lijek, odmah potražite liječničku pomoć.
- ako se istodobno liječite i zbog HIV infekcije (vidjeti dio "Drugi lijekovi i IntronA").
- ako imate ili ste prethodno imali infekciju virusom hepatitisa B, jer će Vas liječnik možda htjeti pomnije pratiti.
- ako ste primili presadak organa, bilo bubrega ili jetre, liječenje interferonom može povećati rizik odbacivanja presatka. Svakako o tome razgovarajte sa svojim liječnikom.

Poremećaji zuba i desni, koji mogu dovesti do gubitka zuba, prijavljeni su u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju lijekom IntronA i ribavirinom. I suhoća usta može imati štetan učinak na zube i sluznicu usta tijekom dugotrajnog liječenja kombinacijom lijeka IntronA i ribavirina. Trebate temeljito prati zube dvaput dnevno i obavljati redovite kontrolne preglede zuba. Neki bolesnici mogu povraćati. Ako povraćate, svakako nakon toga temeljito isperite usta.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada imali srčani napad ili srčane tegobe, poteškoće s disanjem ili upalu pluća, probleme sa zgrušavanjem krvi, bolest jetre, tegobe sa štitnjačom, šećernu bolest te visoki ili niski krvni tlak.

Obavijestite svog liječnika ako ste ikada liječeni zbog depresije ili neke druge psihijatrijske bolesti, smetenosti, nesvjestice, razmišljanja o samoubojstvu ili pokušaja samoubojstva ili ako ste u prošlosti zlorabili sredstva ovisnosti (npr. alkohol ili droge).

Svakako obavijestite liječnika ako uzimate kineski biljni lijek shosaikoto.

### Drugi lijekovi i IntronA

IntronA pojačat će učinke tvari koje usporavaju rad živčanog sustava što može izazvati omamljenost. Stoga se posavjetujte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom o uzimanju alkoholnih pića, tableta za spavanje, sedativa ili jakih lijekova protiv bolova.

Obavijestite svog liječnika ako uzimate teofilin ili aminofilin za liječenje astme, ali i o svim drugim lijekovima koje uzimate ili ste nedavno uzimali, pa i onima koji se izdaju bez recepta jer će se doze pojedinih lijekova možda morati prilagoditi dok primate IntronA.

Bolesnici koji boluju i od HIV infekcije: laktacidoza i pogoršanje jetrene funkcije su nuspojave koje se povezuju s vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom (engl. *Highly Active Anti-Retroviral Therapy*, HAART) koja se koristi u liječenju HIV-a. Ako se liječite vrlo djelotvornom antiretrovirusnom terapijom, dodatak lijeka IntronA i ribavirina može povećati rizik od razvoja laktacidoze i zatajenja jetre. Liječnik će Vas nadzirati kako bi uočio moguće znakove i simptome navedenih stanja (svakako pročitajte i uputu o

lijeku za ribavirin). Nadalje, bolesnici koji se liječe lijekom IntronA i ribavirinom u kombinaciji sa zidovudinom mogu imati povećan rizik za razvoj anemije (smanjen broj crvenih krvnih stanica).

Ako uzimate telbivudin s pegiliranim interferonom alfa-2a ili bilo kojim interfeeronom koji se primjenjuje injekcijom, imate povećan rizik za razvoj periferne neuropatije (utrnlost, trnci i/ili osjeti žarenja u rukama i/ili nogama). Ovi događaji mogu biti i teži. Stoga je kombinacija ovog lijeka i telbivudina kontraindicirana.

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzimali bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

### **IntronA s hranom, pićem i alkoholom**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA liječnik će možda tražiti da pijete više tekućine kako bi se spriječio razvoj niskog krvnog tlaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. U istraživanjima na gravidnim životnjama interferoni su ponekad izazvali pobačaj. Učinak na trudnoću u ljudi nije poznat.

Ako Vam je propisan IntronA u kombinaciji s ribavirinom, ribavirin može biti jako štetan za nerodeno dijete te stoga i ženski i muški bolesnici moraju poduzeti posebne mjere opreza pri spolnoj aktivnosti ako postoji ikakva mogućnost trudnoće:

- ako ste **djevojka** ili **žena** u generativnoj dobi, morate imati negativan test na trudnoću prije liječenja, svaki mjesec za vrijeme liječenja te tijekom 4 mjeseca nakon prestanka liječenja. Morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme liječenja ribavirinom i tijekom 4 mjeseca nakon završetka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.
- ako ste **muškarac** koji uzima ribavirin, ne smijete imati spolne odnose s trudnicom bez uporabe kondoma. To će umanjiti mogućnost da se ribavirin nađe u tijelu žene. Ako Vaša partnerica nije trudna, ali je u generativnoj dobi, mora obavljati test na trudnoću svakog mjeseca za vrijeme Vašeg liječenja te još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom. Ako ste bolesnik muškog spola, Vi ili Vaša partnerica morate koristiti pouzdanu kontracepciju za vrijeme Vašeg liječenja ribavirinom i još 7 mjeseci nakon prestanka liječenja. O tome možete razgovarati sa svojim liječnikom.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko. Stoga, nemojte dojiti dijete ako primate IntronA. Kod kombiniranog liječenja s ribavirinom obratite pozornost na informacije u odgovarajućim uputama o lijekovima koji sadrže ribavirin.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Nemojte voziti niti upravljati strojevima ako ste zbog uzimanja ovog lijeka omamljeni, umorni ili smeteni.

**IntronA** sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) u 2,5 ml, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati IntronA**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Liječnik je propisao IntronA isključivo Vama za liječenje bolesti od koje trenutno bolujete. Nemojte dijeliti ovaj lijek s drugima.

Liječnik je odredio točnu dozu lijeka IntronA koju trebate primati prema Vašim osobnim potrebama. Doza će se razlikovati ovisno o bolesti koja se liječi.

Ako si IntronA injicirate sami, provjerite je li na pakiranju lijeka koji uzimate jasno navedena doza koja Vam je propisana. Doze koje se moraju primjenjivati triput na tjedan najbolje je davati svaki drugi dan.

U nastavku su navedene uobičajene početne doze za svaku pojedinu bolest. Međutim, doze se mogu razlikovati od bolesnika do bolesnika, a i liječnik može promijeniti dozu s obzirom na Vaše potrebe:

Kronični hepatitis B: 5 do 10 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronični hepatitis C: *odrasli* – 3 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom ili samostalno. *Djeca u dobi od 3 i više godina i adolescenti* – 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno), u kombinaciji s ribavirinom (pročitati i uputu o lijeku za ribavirin).

Leukemija vlastastih stanica: 2 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Kronična mijeloična leukemija: 4-5 milijuna IU/m<sup>2</sup> na dan supkutanom injekcijom (potkožno).

Multipli mijelom: 3 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Folikularni limfom: kao dodatak uz kemoterapiju, 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Karcinoid: 5 milijuna IU, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Maligni melanom: uvodna terapija: 20 milijuna IU/m<sup>2</sup>, intravenski, svaki dan tijekom 5 dana u tjednu, 4 uzastopna tjedna. Terapija održavanja: 10 milijuna IU/m<sup>2</sup>, triput na tjedan (svaki drugi dan) supkutanom injekcijom (potkožno).

Liječnik Vam može propisati drugačiju dozu lijeka IntronA, bilo da ga uzimate samog ili u kombinaciji s drugim lijekovima (npr. citarabinom ili ribavirinom). Ako Vam je IntronA propisan u kombinaciji s drugim lijekom, pročitajte i uputu o lijeku za lijek koji ćete uzimati u kombinaciji. Liječnik će odrediti točan raspored doziranja i doze u skladu s Vašim potrebama. Ako Vam se čini da je učinak lijeka IntronA prejak ili preslab, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Potkožna primjena:

IntronA je namijenjen prvenstveno za potkožnu primjenu. To znači da se IntronA injicira kroz kratku iglu u masno tkivo neposredno ispod kože. Ako si injekciju dajete sami, dobit ćete upute kako da pripremite i date injekciju. Detaljne upute za potkožnu primjenu nalaze se u ovoj uputi o lijeku (vidjeti dio „KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA“ na kraju upute).

Intravenska infuzija:

Infuzija se mora pripremiti neposredno prije primjene. Za odmjeravanje potrebne doze može se koristiti bočica bilo koje veličine, međutim, konačna koncentracija interferona u otopini natrijeva klorida ne smije biti manja od 0,3 milijuna IU/ml. Odgovarajuća doza lijeka IntronA izvuče se iz boćice/boćica, doda u 50 ml otopine natrijeva klorida za injekciju od 9 mg/ml (0,9%) u plastičnoj vrećici ili staklenoj boci za intravensku primjenu i primjenjuje tijekom 20 minuta.

### **Istodobno s lijekom IntronA ne smije se infuzijom primjenjivati niti jedan drugi lijek.**

Primjenjuje se jedna doza lijeka IntronA na dan određen rasporedom. IntronA se daje ili svaki dan (5 ili 7 dana u tjednu) ili triput na tjedan, svaki drugi dan, npr. ponedjeljkom, srijedom i petkom. Interferoni mogu izazvati neuobičajen umor pa ako si ovaj lijek injicirate sami ili ga dajete djetetu, učinite to prije odlaska na spavanje.

Primjenjujte IntronA točno onako kako Vam je propisao liječnik. Nemojte prekoračiti preporučenu dozu i uzimajte IntronA onoliko dugo koliko Vam ga liječnik propisuje.

## Ako primijenite više lijeka IntronA nego što ste trebali

Što prije se javite svom liječniku ili drugom zdravstvenom radniku.

## Ako ste zaboravili primijeniti IntronA

Ako si lijek dajete sami ili skrbite o djetetu koje prima IntronA u kombinaciji s ribavirinom, injicirajte preporučenu dozu čim se sjetite i nastavite liječenje prema uobičajenom rasporedu. Nemojte primijeniti dvostruku dozu kako biste nadoknadiili zaboravljenu dozu. Ako prema rasporedu morate primiti injekciju ovog lijeka svaki dan i slučajno ste propustili primijeniti cijelu dnevnu dozu, nastavite liječenje tako da sljedeći dan uzmete uobičajenu dozu. Po potrebi se javite svom liječniku ili ljekarniku.

## 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Iako se ne moraju pojaviti sve navedene nuspojave, možda ćete trebati liječničku pomoć ako nastupe.

### **Psihijatrijske nuspojave i nuspojave središnjeg živčanog sustava:**

Neki bolesnici postanu depresivni kada primaju IntronA sam ili u kombiniranoj terapiji s ribavirinom, a u nekim slučajevima su razmišljali o ugrožavanju života drugih ljudi, o samoubojstvu ili su iskazivali agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih). Neki bolesnici su stvarno počinili samoubojstvo. Obavezno zatražite hitnu liječničku pomoć ako primijetite da postajete depresivni, razmišljate o samoubojstvu ili primijetite promjene u svom ponašanju. Razmislite o tome da zatražite pomoć člana obitelji ili bliskog prijatelja koji će Vas upozoriti na znakove depresije ili promjene ponašanja.

*Djeca i adsolescenti* su osobito skloni razvoju depresije dok se liječe lijekom IntronA i ribavirinom. Odmah se obratite liječniku ili zatražite hitnu pomoć ako primijetite bilo koje simptome neuobičajenog ponašanja, ako su depresivni ili osjećaju da žele nauditi sebi ili drugima.

### **Rast i razvoj (djeca i adolescenti):**

Za vrijeme liječenja lijekom IntronA u kombinaciji s ribavirinom u trajanju do godine dana neka djeca i adolescenti nisu narasli niti dobili na težini koliko se očekivalo. Neka djeca nisu dostigla svoju planiranu visinu unutar 10-12 godina nakon završetka liječenja.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, prestanite uzimati IntronA i odmah obavijestite svog liječnika ili otidite u hitnu službu najbliže bolnice:

- oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, koje može prouzročiti otežano gutanje ili disanje; koprivnjača; nesvjestica.

Sve su ovo vrlo ozbiljne nuspojave. Ako ih dobijete, možda imate tešku alergijsku reakciju na IntronA. Možda će Vam trebati hitna medicinska pomoć ili hospitalizacija. Ovakve vrlo ozbiljne nuspojave javljaju se vrlo rijetko.

Ako nastupi neka od sljedećih nuspojava, odmah se javite svom liječniku:

- bol u prsištu ili jak kašalj koji ne prestaje; nepravilni ili ubrzani otkucaji srca; nedostatak zraka, smetenost, poteškoće održavanja budnosti, utrnulost ili trnci ili bol u šakama ili stopalima; napadaj (konvulzije); poteškoće sa spavanjem, razmišljanjem ili koncentracijom; promjena psihičkog stanja; razmišljanje o samoubojstvu, pokušaj samoubojstva, promjene ponašanja ili agresivno ponašanje (ponekad usmjereno protiv drugih), halucinacije; jaka bol u trbuhi; crna ili katranasta stolica, krv u stolici ili mokraći, jako krvarenje iz nosa; bljedilo poput voska, visoka razina šećera u krvi, vrućica ili zimica koje počinju nakon nekoliko tjedana liječenja, bol u križima ili slabinama, poteškoće s mokrenjem, tegobe s očima, vidom ili sluhom, gubitak sluha, teško ili bolno crvenilo ili ranice na koži ili sluznici.

Ovi simptomi mogu upućivati na ozbiljne nuspojave zbog kojih biste mogli zatrebati hitnu medicinsku pomoć. Liječnik će obaviti pretrage krvi kako bi provjerio jesu li broj bijelih krvnih stanica (stanice koje se bore protiv infekcije), broj crvenih krvnih stanica (stanice koje prenose željezo i kisik), broj

trombocita (stanice važne za zgrušavanje krví) te druge laboratorijske vrijednosti u prihvatljivim granicama. Prijavljen je umjeroen smanjenje broja svih triju vrsta krvnih stanica - bijelih krvnih stanica, crvenih krvnih stanica i trombocita – koje se obično vratilo na normalne vrijednosti.

U početku liječenja lijekom IntronA možete imati reakciju nalik gripi s vrućicom, umorom, glavoboljom, bolovima u mišićima i zglobovima te zimicom/tresavicom. U slučaju pojave tih simptoma, liječnik Vam može preporučiti da uzimate paracetamol.

Moguće nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti pojavljivanja:

<b>Vrlo često</b>	(javljaju se u više od 1 na 10 korisnika)
<b>Često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 100 korisnika)
<b>Manje često</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 1000 korisnika)
<b>Rijetko</b>	(javljaju se u 1 do 10 na 10 000 korisnika)
<b>Vrlo rijetko</b>	(javljaju se u manje od 1 na 10 000 korisnika)
<b>Nepoznato</b>	(učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

Prijavljene su sljedeće nuspojave:

*Vrlo često prijavljene nuspojave:*

bol, oticanje i crvenilo ili oštećenje kože na mjestu injekcije, opadanje kose, omaglica, promjene teka, bol u želucu ili trbuhu, proljev, mučnina, virusna infekcija, depresija, emocionalna labilnost, nesanica, tjeskoba, grlobolja i bol pri gutanju, umor, zimica/tresavica, vrućica, reakcija nalik gripi, opće loše osjećanje, glavobolje, gubitak tjelesne težine, povraćanje, razdražljivost, slabost, promjene raspoloženja, kašalj (ponekad jak), nedostatak zraka, svrbež, suha koža, osip, iznenadna i jaka bol u mišićima, bol u zglobovima, mišićno-koštana bol, promjene u laboratorijskim nalazima krvi, uključujući smanjen broj bijelih krvnih stanica. Neka djeca su imala smanjenu brzinu rasta (visine i težine).

*Često prijavljene nuspojave:*

žed, dehidracija, visok krvni tlak, migrene, natečene žlijezde, crvenilo praćeno osjećajem užarenosti, menstrualni problemi, smanjen spolni nagon, vaginalni problemi, bol u dojkama, bol u testisima, tegobe sa štitnačom, crvenilo desni, suhoća usta, crvenilo ili bolnost usta ili jezika, zubobolja ili poremećaj zuba, herpes simplex (groznica), promjena osjeta okusa, želučane tegobe, loša probava (žgaravica), zatvor, povećanje jetre (tegobe s jetrom, ponekad teške), mekana stolica, mokrenje u krevet kod djece, upala sinusa, bronhitis, bol u oku, poremećaj suznih kanala, konjunktivitis ("crvene oči"), uznemirenost, pospanost, mjesečarenje, problemi u ponašanju, nervoza, začpljen nos ili curenje iz nosa, kihanje, ubrzano dihanje, blijeda ili crvena koža, modrice, problemi s kožom ili noktima, psorijaza (novonastala ili pogorsana), pojačano znojenje, pojačana potreba za mokrenjem, fini drhtavi pokreti, smanjen osjet dodira, artritis.

*Manje često prijavljene nuspojave:*

bakterijska infekcija, osjećaj trnaca i bockanja i perikarditis (upala srčane ovojnica).

*Rijetko prijavljene nuspojave:*

upala pluća.

*Vrlo rijetko prijavljene nuspojave:*

nizak krvni tlak, natečeno lice, šećerna bolest, grčevi u nogama, bol u križima, tegobe s bubrezima, oštećenje živca, krvarenje iz desni, aplastična anemija. Prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene loze, stanja u kojem tijelo prestaje stvarati ili smanjeno stvara crvene krvne stanice. Ovo stanje dovodi do teške anemije, čiji simptomi uključuju neuobičajen umor i nedostatak energije.

Vrlo rijetko je prijavljena sarkoidoza (bolest koju obilježava stalna vrućica, gubitak tjelesne težine, bol i oticanje zglobova, oštećenja kože i oticanje limfnih čvorova). Gubitak svijesti se javlja vrlo rijetko, većinom u starijih bolesnika liječenih visokim dozama. Prijavljeni su i slučajevi moždanog udara (cerebrovaskularni događaji). Ako razvijete bilo koji od navedenih simptoma, odmah se javite svom liječniku.

#### *Nuspojave nepoznate učestalosti:*

Zabilježeni su poremećaji parodonta (desni) i zuba, promjena boje jezika, promijenjeno psihičko stanje, gubitak svijesti, akutne reakcije preosjetljivosti uključujući urtikariju (koprivnjaču), angioedem (oticanje šaka, stopala, gležnjeva, lica, usana, usta ili grla, što može uzrokovati otežano gutanje i disanje), bronhokonstrikciju i anafilaksiju (teška alergijska reakcija cijelog tijela), ali je njihova učestalost nepoznata.

Pored navedenog, prilikom primjene lijeka IntronA prijavljena je pojava sindroma Vogt-Koyanagi-Harada (autoimuni upalni poremećaj koji zahvaća oči, kožu te ovojnice slušnog sustava, moždane ovojnice i ovojnice leđne moždine), razmišljanja o ugrožavanju života drugih ljudi, manija (pretjerano ili nerazumno oduševljenje), bipolarni poremećaji (poremećaji raspoloženja obilježeni naizmjeničnim epizodama tuge i uzbudjenja), kongestivno zatajenje srca, perikardijalni izljev (nakupljanje tekućine između perikarda (srčane ovojnica) i samog srca), plućna fibroza (stvaranje ožiljaka na plućima) i ponovna aktivacija hepatitisa B u bolesnika koji su istodobno zaraženi virusom hepatitisa C i virusom hepatitisa B (povratak hepatitisa B).

Plućna arterijska hipertenzija - bolest jakog suženja krvnih žila u plućima što rezultira visokim krvnim tlakom u krvnim žilama koje prenose krv iz srca u pluća. Ovo može nastupiti posebice u bolesnika s faktorima rizika poput infekcije HIV-om ili teških problema s jetrom (ciroza). Nuspojave se mogu razviti u različitim vremenskim točkama tijekom liječnja, najčešće nekoliko mjeseci nakon početka liječenja s lijekom IntronA.

#### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestruru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljinjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

### **5. Kako čuvati IntronA**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na pakiranju iza oznake "EXP". Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Ne zamrzavati.

Kod kratkotrajnog transporta, otopina se prije primjene može čuvati izvan hladnjaka na temperaturi od ili ispod  $25^{\circ}\text{C}$  najdulje 7 dana. IntronA se može vratiti u hladnjak bilo kada tijekom tog sedmodnevног razdoblja. Ako se lijek ne upotrijebi tijekom tog sedmodnevног razdoblja, treba ga baciti.

Nakon otvaranja lijek se smije čuvati najdulje 28 dana na temperaturi od  $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ .

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite promjene u izgledu lijeka IntronA.

### **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

#### **Što IntronA sadrži**

- Djelatna tvar je rekombinantni interferon alfa-2b. Jedna bočica sadrži 25 milijuna IU u 2,5 ml otopine.
- Drugi sastojci su: natrijev hidrogenfosfat, bezvodni; natrijev dihidrogenfosfat hidrat; dinatrijev edetat; natrijev klorid; m-krezol; polisorbat 80 i voda za injekcije.
- Jedan ml otopine sadrži 10 milijuna IU interferona alfa-2b.

## Kako IntronA izgleda i sadržaj pakiranja

IntronA je dostupan u obliku otopine za injekcije ili infuziju.  
Bistra i bezbojna otopina nalazi se u staklenoj bočici.

IntronA je dostupan u dvanaest različitih veličina pakiranja:

- pakiranje sa 1 boćicom
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 6 igala za injekciju i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 1 boćicom, 6 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 12 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju od 1 ml, 12 igala za injekciju i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 2 boćice, 12 štrcaljki za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 24 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju od 1 ml, 72 igala za injekciju i 144 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje
- pakiranje sa 12 boćica, 72 štrcaljke za injekciju s pričvršćenom iglom od 1 ml i 144 tupfera za čišćenje

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### Nositelj odobrenja:

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

### Proizvođač:

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

**Belgique/België/Belgien**  
MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpc\_belux@merck.com

**България**  
Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**  
Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**  
MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Lietuva**  
UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**  
MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpc\_belux@merck.com

**Magyarország**  
MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**  
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpc\_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

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polksa**

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  
dpc\_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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u.**

**Ostali izvori informacija**

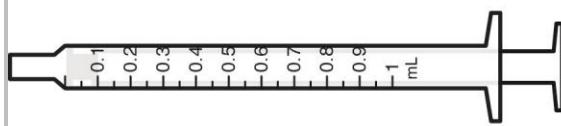
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Ova uputa o lijeku dostupna je na svim jezicima EU-a/EGP-a na internetskim stranicama Europske agencije za lijekove.

Lijek koji više nije odobren

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA

### Štrcaljka s nepričvršćenom iglom



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

#### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju
- štrcaljku (primjerice od 1 ml)
- iglu za potkožnu injekciju (primjerice 0,4 x 13 mm [veličina 27])
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

#### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Ako imate višedoznu bočicu, zatvarač ćete morati skinuti samo kad budete pripremali prvu dozu. Očistite gumeni čep na vrhu boćice IntronA otopinom tupferom za čišćenje. Izvadite štrcaljku iz omota. Nemojte dodirivati vrh štrcaljke. Uzmite iglu i čvrsto je nataknite na vrh štrcaljke.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao liječnik.

Držite boćicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u boćicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u boćicu.

Jednom rukom preokrenite boćicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako vidite mjehuriće, malo povucite klip, nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjerenom prema gore dok mjehurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze.

Volumen koji treba izvući za pojedinu dozu:

Volumen (ml)	Odgovarajuća doza (milijuni IU) koja se dobiva primjenom IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopine za injekciju ili infuziju
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

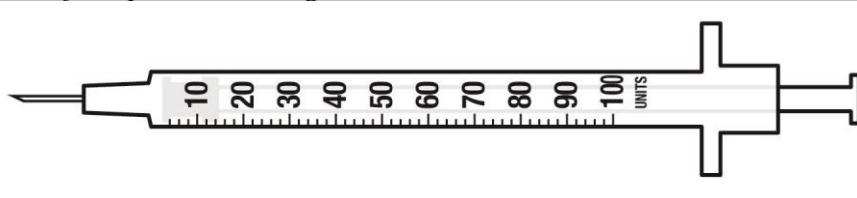
#### Injiciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuh (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice. Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši. Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet. Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od 45° do 90°. Injicirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom. Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku i iglu treba odložiti na siguran način u zatvoren spremnik. Ako imate višedoznu bočicu, svakako je vratite u hladnjak.

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA

### Štrcaljka s pričvršćenom iglom



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

#### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju,
- štrcaljku s pričvršćenom iglom za potkožnu injekciju,
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

#### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Ako imate višedoznu bočicu, zatvarač ćete morati skinuti samo kad budete pripremali prvu dozu. Tupferom za čišćenje očistite gumeni čep na vrhu boćice koja sadrži IntronA otopinu.

Izvadite štrcaljku iz omota. Provjerite je li igla sa štitnikom čvrsto nataknuta na štrcaljku tako što ćete gurnuti štitnik za iglu, istodobno ga okrećući.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao Vaš liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u bočicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u bočicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik.

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako vidite mjehuriće, malo povucite klip; nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjerenom prema gore dok mjehurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze.

Volumen koji treba izvući za pojedinu dozu:

Volumen (ml)	Odgovarajuća doza (milijuni IU) koja se dobiva primjenom IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopine za injekciju ili infuziju
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

#### Injeciranje otopine

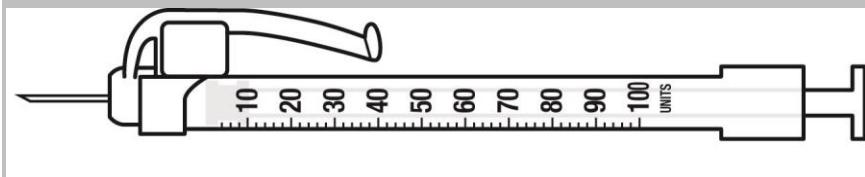
Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuh (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno vitki, za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice.

Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši. Skinite štitnik s igle. Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet. Drugom rukom uzmete štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite igлом nabor kože pod kutom od 45° do 90°. Injecirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja. Izvucite iglu ravnog iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injeciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom. Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Štrcaljku s pričvršćenom iglom odložite na siguran način u zatvoren spremnik. Ako imate višedoznu bočicu, svakako je vratite u hladnjak.

## KAKO DA SI SAMI DATE INJEKCIJU LIJEKA INTRONA

Štrcaljka s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle



Sljedeće upute objašnjavaju kako ćete sami sebi dati injekciju lijeka IntronA. Pažljivo pročitajte upute i slijedite ih korak po korak. Vaš liječnik ili medicinska sestra će Vas naučiti kako da si sami date injekciju lijeka IntronA. Ne pokušavajte si dati injekciju sami ako niste sigurni da razumijete postupak i uvjete davanja injekcije.

### Priprema

Prije nego što počnete, prikupite sve što Vam je potrebno:

- bočicu IntronA otopine za injekciju,
- štrcaljku od 1 ml s pričvršćenom iglom i uređajem za zaštitu igle (štrcaljka BD SafetyGlide),
- tupfer za čišćenje.

Dobro operite ruke.

### Odmjeravanje doze lijeka IntronA

Skinite zatvarač s boćice. Ako imate višedoznu bočicu, zatvarač ćete morati skinuti samo kad budete pripremali prvu dozu. Tupferom za čišćenje očistite gumeni čep na vrhu boćice koja sadrži IntronA otopinu.

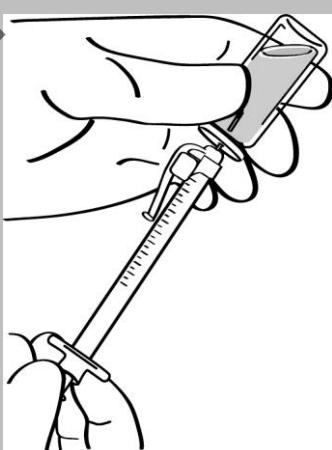
Izvadite štrcaljku iz omota. Okrenite uređaj za zaštitu igle tako da bude poravnat s kosim otvorom vrha igle ili da možete očitati skalu.

Skinite štitnik igle ne dodirujući iglu i napunite štrcaljku zrakom tako što ćete povući klip do razine koja predstavlja dozu koju Vam je propisao liječnik.

Držite bočicu lijeka IntronA uspravno ne dodirujući rukama očišćeni vrh boćice.

Uvedite iglu u bočicu s IntronA otopinom i ubrizgajte zrak u bočicu.

Jednom rukom preokrenite bočicu i štrcaljku. Pazite da se vrh igle nalazi u IntronA otopini. Drugom ćete rukom moći pomicati klip. Polako povlačite klip kako biste u štrcaljku izvukli točnu dozu koju Vam je propisao liječnik (Dijagram A).



Dijagram A

Izvadite iglu iz boćice i provjerite ima li u štrcaljki mjehurića zraka. Ako vidite mjehuriće, malo povucite klip; nježno lupkajte po štrcaljki držeći je iglom usmjerenom prema gore dok mjehurići ne nestanu. Polagano gurnite klip nazad do točne doze.

Volumen koji treba izvući za pojedinu dozu:

Volumen (ml)	Odgovarajuća doza (milijuni IU) koja se dobiva primjenom IntronA 25 milijuna IU/2,5 ml otopine za injekciju ili infuziju
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Vratite štitnik za iglu i odložite štrcaljku s iglom na ravnu površinu.

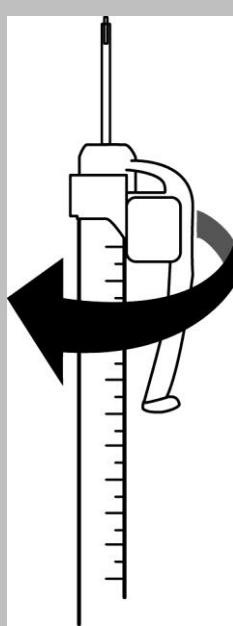
Provjerite je li otopina na sobnoj temperaturi do 25°C. Ako je otopina hladna, zagrijte štrcaljku između dlanova. Prije primjene pregledajte otopinu: mora biti bistra i bezbojna. Ne smijete je upotrijebiti ako je promijenila boju ili su prisutne čestice. Sada ste spremni za injiciranje doze.

#### Injeciranje otopine

Odaberite mjesto na tijelu u koje ćete dati injekciju. Najbolja mjesta za injekciju su područja gdje se između kože i mišića nalazi sloj masnog tkiva, kao što su: bedro, vanjska strana nadlaktice (možda ćete trebati pomoći druge osobe za ovo mjesto) ili trbuš (osim pupka i područja struka). Ako ste izuzetno viki, za davanje injekcije koristite samo bedro ili vanjsku stranu nadlaktice.

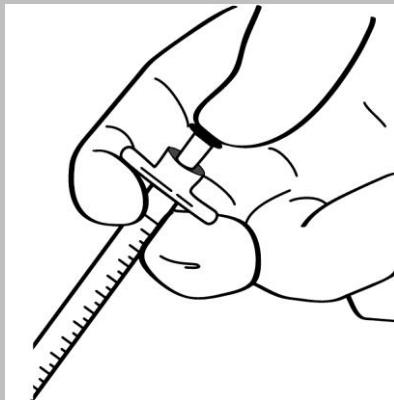
Svaki puta dajte injekciju na drugo mjesto na tijelu.

Očistite i dezinficirajte kožu na mjestu gdje ćete dati injekciju. Pričekajte da se to područje osuši. Skinite štitnik s igle. Radi praktičnijeg korištenja, uređaj za zaštitu igle može se okretati kako bi se olakšala primjena injekcije (Dijagram B).



Dijagram B

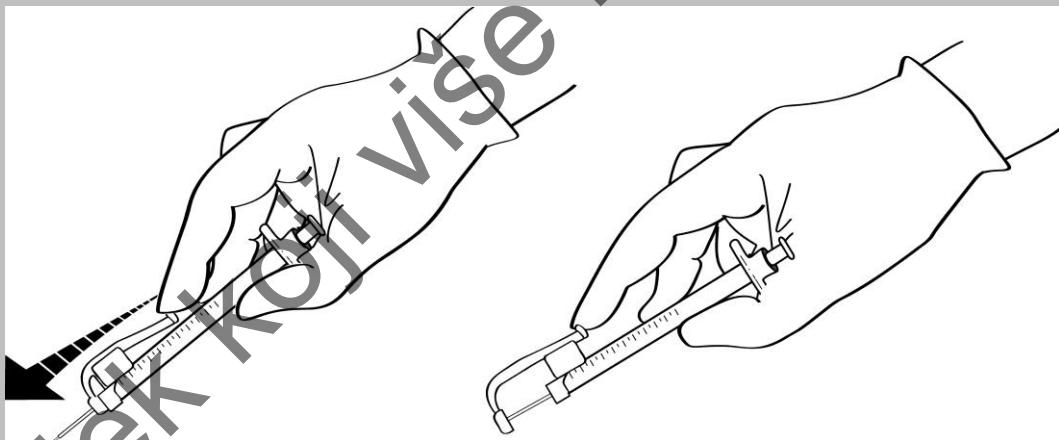
Jednom rukom uhvatite između dva prsta nabor kože koji nije jako napet. Drugom rukom uzmite štrcaljku i držite je kao olovku. Ubodite iglom nabor kože pod kutom od  $45^{\circ}$  do  $90^{\circ}$ . Injicirajte otopinu tako što ćete nježno pritisnuti klip sve do kraja (Dijagram C).



Dijagram C

Izvucite iglu ravno iz kože. Po potrebi pritisnite mjesto injiciranja nekoliko sekundi malim tupferom ili sterilnom gazom. Nemojte masirati mjesto injekcije. Krvari li, prekrijte ga flasterom.

Bočicu i pribor za injiciranje namijenjen za jednokratnu primjenu morate zbrinuti. Nakon što štrcaljku izvadite iz mjesta injiciranja, aktivirajte sigurnosni mehanizam tako što ćete klizni zatvarač gurati naprijed sve dok se potpuno ne izravna i prekrije vrh igle (Dijagram D). Pregledajte kako biste se uvjerili da je klizni zatvarač došao do kraja i da je vrh igle prekriven. Ako ne možete aktivirati mehanizam, odmah odložite u spremnik odobren za prikupljanje oštih predmeta. Štrcaljku s pričvršćenom iglom odložite na siguran način u zatvoren spremnik. Ako imate višedoznu bočicu, svakako je vratite u hladnjak.



Dijagram D

Ovlašteni predstavnik:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, Belgija