

Nebereģistruotas vairoinis preparatas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKU SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename injekcinio ar infuzinio tirpalo flakone, 0,5 ml tirpalo yra 3 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B

Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, gydymas, kai yra nustatyta hepatito B viruso replikacija (nustatoma hepatito B viruso DNR (HBV-DNR)) ir hepatito B antigenas (HBeAg), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C

Prieš pradėdant gydymą IntronA, reikia atsižvelgti į IntronA ir pegiliuoto interferono palyginamųjų klinikinių tyrimų rezultatus (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai

IntronA skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių aktyvumas nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra nustatoma hepatito C viruso RNR (HCV-RNR) (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, IntronA geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA ir ribavirino derinys yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos, kuriems nustatyta HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus.

Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Pacientų, sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija, gydymas.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Monoterapija

Suaugusiųjų, sergančių lėtine mielogenine leukemija, kai yra Filadelfijos chromosoma ar BCR/ABL translokacija, gydymas.

Klinikiniai duomenys rodo, kad daugumai gydytų pacientų pasiekiamas didysis arba mažasis hematologinis ir citogenetinis atsakas. Didysis citogenetinis atsakas apibrėžiamas kaip $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose, mažasis atsakas – $\geq 34 \%$, bet $< 90 \% \text{ Ph}^+$ ląstelių kaulų čiulpuose.

Kombinuotas gydymas

Alfa-2b-interferono ir citarabino (Ara-C) derinys, skiriamas pirmuosius 12 gydymo mėnesių, palyginti su alfa-2b-interferono monoterapija, reikšmingai padidino didžiojo citogenetinio atsako dažnį ir reikšmingai pailgino bendrą išgyvenamumą, įvertinus po trejų metų.

Dauginė mieloma

Palaikomajam gydymui, kai po pradinės indukcinės chemoterapijos pasiekta objektyvi remisija (mielomos baltymo kiekis sumažėjęs daugiau nei 50 %).

Turimi klinikiniai duomenys rodo, kad palaikomasis gydymas alfa-2b-interferonu pailgina plato fazę, tačiau poveikis bendram išgyvenamumui nėra galutinai įrodytas.

Folikulinė limfoma

Folikulinės limfomos, sukeliančios didelį navikinį krūvį organizmui, papildomas gydymas kartu su tinkama įvadine chemoterapija, pvz., pagal CHOP schemą. Didelis navikinis krūvis organizmui nustatomas, kai yra bent vienas iš šių požymių: didelis auglys ($> 7 \text{ cm}$), pažeistos trys ar daugiau limfmazgių grupės (kiekviena $> 3 \text{ cm}$), sisteminiai simptomai ($> 10 \% \text{ svorio netekimas}$, $\text{pireksija} > 38^\circ \text{C}$ ilgiau nei 8 dienas arba prakaitavimas naktį), splenomegalija už bambos, pagrindinių organų obstrukcijos ar suspaudimo sindromas, apimtos akiduobės ar epidurinis tarpas, serozinė eksudacija ar leukemija.

Karcinoidinis navikas

Karcinoidinių navikų, kai yra metastazių limfmazgiuose ar kepenyse ir „karcinoidinis sindromas“, gydymas.

Piktybinė melanoma

Pagalbinis gydymas, kai po sėkmingo chirurginio gydymo išlieka didelė sisteminio recidyvo rizika, pvz., kai yra pirminis ar recidyvinis (klinikinis ar patologinis) limfmazgių pažeidimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Turi būti parinkta tinkama dozės forma ir stiprumas.

Jei vartojant IntronA bet kuriai indikacijai atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę pacientas nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą IntronA reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti pacientui pačiam švirkštis dozę po oda.

Lėtinis hepatitas B

Rekomenduojama dozė – 5 milijonai TV – 10 milijonų TV po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Visiems pacientams, jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, IntronA terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C

Suaugusieji

IntronA dozė – 3 milijonai TV švirkščiant po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA 3 milijonai TV/m² po oda skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra < 47 kg ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Atkrytis (suaugusieji)

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu. Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai (suaugusieji)

IntronA veiksmingumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas IntronA turi būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

- IntronA kartu su ribavirinu

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikia pratęsti dar 6 mėnesius (t. y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatytas ištyrus mėginį prieš gydymą) ir yra didelė viremija prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsizvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir stabilus virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

- Vieno IntronA skyrimas

Optimali gydymo vien IntronA trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama nuo 12 iki 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien IntronA rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Negydyti pacientai (vaikai ir paaugliai)

IntronA derinio su ribavirinu veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- 1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai maža (neigiama prognostinė vertė 96 %). Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems IntronA / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ą savaitę HCV-RNR sumažėja < 2 log₁₀, lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ą gydymo savaitę.

- 2 / 3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Rekomenduojama dozė – 2 milijonai TV/m² po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) neatsižvelgiant į tai, ar pacientui pašalinta blužnis, ar ne. Daugumai sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija vienas ar daugiau hematologinių rodiklių normalizuojasi per vieną-du gydymo IntronA mėnesius. Visiems trims hematologiniams rodikliams (granulocitų skaičiui, trombocitų skaičiui ir hemoglobino koncentracijai) pagerinti gali prireikti 6 ar daugiau mėnesių. Gydymas nutraukiamas tik tuo atveju, jei liga sparčiai progresuoja ar pacientas labai netoleruoja vaisto.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Rekomenduojama IntronA dozė – 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² po oda kasdien. Kai kuriems pacientams padėjo IntronA dozė 5 milijonai TV/m² kasdien po oda kartu su citarabinu (Ara-C) 20 mg/m², leidžiamu kasdien po oda 10 dienų per mėnesį (maksimali dienos dozė iki 40 mg). Kai leukocitų kiekis kontroliuojamas, hematologinei remisijai palaikyti skiriama maksimali toleruojama IntronA dozė (4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien).

Gydymą IntronA reikia nutraukti po 8-12 savaičių, jei nepasiekama bent jau dalinė hematologinė remisija ar kliniškai reikšminga citoredukcija.

Dauginė mieloma

Palaikomoji terapija

Pacientams, po pradinės indukcinės chemoterapijos esantiems plato fazėje (mielomos baltymo sumažėja daugiau nei 50 %), alfa-2b-interferonas gali būti skiriamas vienas, po oda, dozė – 3 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę (kas antrą dieną).

Folikulinė limfoma

Papildant chemoterapiją, galima skirti alfa-2b-interferoną po oda, dozė – 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) 18 mėnesių. Rekomenduojamos panašios į CHOP schemas, tačiau turimi tik gydymo CHVP (ciklofosfamido, doksorubicino, tempozido ir prednizolono deriniu) klinikiniai duomenys.

Karcinoidinis navikas

Įprasta dozė – 5 milijonai TV (nuo 3 iki 9 milijonų TV) po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną). Jei liga labai pažengusi, galima skirti 5 milijonus TV kasdien. Chirurginių intervencijų metu ir po jų gydymą reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima tęsti tol, kol alfa-2b-interferonas pacientui veiksmingas.

Piktybinė melanoma

Indukciniam gydymui skiriamas alfa-2b-interferonas į veną, dozė - 20 milijonų TV/m² kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites; apskaičiuota alfa-2b-interferono dozė sumaišoma su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir sulašinama per 20 min. (žr. 6.6 skyrių). Palaikomajam gydymui rekomenduojama dozė – 10 milijonų TV/m² po oda tris dienas per savaitę (kas antrą dieną) 48 savaites.

Jei gydant alfa-2b-interferonu atsiranda sunkus šalutinis poveikis, ypač jei granulocitų sumažėja iki < 500/mm³ arba alaninaminotransferazės/aspartataminotransferazės (ALT/AST) kiekis daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol šalutinis poveikis išnyks. Gydymą alfa-2b-interferonu tęsti sumažinus ankstesnę dozę 50 %. Jei pakoregavus dozę pacientas vaisto vis tiek netoleruoja arba granulocitų sumažėja iki < 250/mm³ arba ALT/AST kiekis daugiau kaip 10 kartų viršija viršutinę normos ribą, gydymą alfa-2b-interferonu reikia nutraukti.

Nors optimali (mažiausia) dozė, reikalinga geriausiam klinikiniam rezultatui pasiekti, yra nežinoma, pacientus būtina gydyti rekomenduojamomis dozėmis, mažinant dozes dėl toksiškumo, kaip nurodyta.

IntronA galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais injekciniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas stazinis širdies nepakankamumas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikio kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; pacientui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.
- IntronA vartoti kartu su telbivudinu.

Vaikai ir paaugliai

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS)

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti, buvo pastebėti kai kuriems pacientams IntronA terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Gydymo IntronA su ribavirinu metu ir 6 mėnesių laikotarpiu po gydymo savižudybės įsivaizdavimas bei bandymas nusižudyti tarp vaikų ir paauglių buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai simptomai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymą IntronA rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais.

Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t. t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradedant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

Vaikų ir paauglių populiacija: augimas ir vystymasis (lėtinis hepatitas C)

Gydymo interferono (standartinio ir pegiliuoto) ir ribavirino deriniu kurso, trukusio iki 48 savaičių, metu 3-17 metų amžiaus pacientams dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartinio interferono ir ribavirino deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % vaikų (n = 20), nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus. Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių.

Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akiwaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį lytiniam brendimui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant IntronA, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai, vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Nepageidaujamos reakcijos, įskaitant kraujo krešumo rodiklių laiko pailgėjimą ir kepenų anomalijas
Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą IntronA. Kepenų ciroze sergantiems pacientams IntronA didina kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų.

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio paciento kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jei, gydant IntronA, išsivysto paciento kepenų funkcijos sutrikimai, jis turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

Hipotenzija

Gydymo IntronA metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Tinkamos hidratacijos poreikis

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems pacientams, gydomiems IntronA, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Pireksija

Nors interferonu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia pireksija dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinės pireksijos priežasčių.

Pacientai, kuriems yra luošinančios būklės

IntronA reikia vartoti atsargiai, jei pacientų sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir pacientams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Plaučių būklės

Alfa-interferonu gydytiems pacientams (įskaitant gydytus IntronA) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių).

Visiems, kam pasireiškia pireksija, kosinties, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, pacientas turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas alfa-interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfa-interferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfa-interferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Nepageidaujamas poveikis akims

Po gydymo alfa-interferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie gydant IntronA skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas IntronA gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jautrumo sumažėjimas, koma ir encefalopatija

Kai kuriems pacientams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles IntronA dozes labai retais atvejais atsirasdavo traukuliai.

Pacientai, kuriems yra širdies sutrikimų

Gydant IntronA suaugę pacientai, sirgę staziniu širdies nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Pacientams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą IntronA gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Hipertrigliceridemija

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Pacientai, sergantys psoriaze ir sarkoidoze

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfa-interferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti IntronA tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Inkstų ir kepenų transplantato atmetimas

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfa-interferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Autoantikūnai ir autoimuniniai sutrikimai

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfa-interferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei pacientas linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje „Lėtinis hepatitas C“ ir „Monoterapija“ (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu

sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Kartu skiriama chemoterapija

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidą, doksorubiciną, tenipozidą) dėl vaistinių preparatų vartojimo kartu gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) ir tai gali kelti grėsmę gyvybei ar būti mirtina. Dažniausiai pasitaiko tokios mirtį galinčios sukelti būklės kaip mukozitas, viduriavimas, neutropenija, inkstų pakenkimas ir elektrolitų balanso sutrikimas. Dėl padidėjusios toksiškumo rizikos IntronA ir kartu vartojamų chemoterapinių vaistų dozės turi būti tiksliai parinktos (žr. 4.5 skyrių). Skiriant IntronA kartu su hidroksiurėja, odos vaskulitas gali pasireikšti dažniau ir sunkesne forma.

Lėtinis hepatitas C

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo pacientų) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija

Retais atvejais suaugusiems pacientams, gydytiems IntronA nuo lėtinio hepatito C, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius IntronA terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip IntronA gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant pacientų, sergančių hepatitu C, gydymą IntronA, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą IntronA galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo IntronA metu pacientui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai, gydymą IntronA galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą IntronA nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite „Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams“).

Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams

Apytiksliai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padaugėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti IntronA, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas, aptiktas šiuo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą IntronA. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, reikia įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija

Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu IntronA ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika.

HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vienu alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką.

Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)

Pacientams, kurie buvo koinfektuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktyvacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktyvacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradedant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia ištirti dėl hepatito B. Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vėmti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą IntronA bei sistemingo gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant hepatitą B ar C, patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą IntronA galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites turi būti atlikti šie kepenų funkcijos tyrimai – ALT, protrombino laiko, šarminės fosfatazės, albumino ir bilirubino.

Gydant piktybinę melanomą, kas savaitę indukciniame gydymo etape ir kas mėnesį palaikomojo etapo metu turi būti tiriama kepenų funkcija ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Poveikis vaisingumui

Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias IntronA medžiagas

0,5 ml šio vaistinio preparato yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su IntronA skirti atsargiai.

IntronA sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti IntronA su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistinius preparatus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant IntronA kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfa-interferonu gydytiems pacientams, įskaitant gydytus IntronA, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atskirais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta.

Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidų, doksorubicinų, tenipozidų) gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS.

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusiu periferinės neuropatijos išsivystymo pavojumi. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Dar daugiau, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to IntronA kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujyje serume.

Vaisingo amžiaus vyrams IntronA turi būti skiriamas atsargiai.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų. Turi būti imtasi ypatingų apsaugos nuo nėštumo priemonių, jei moteris ar jų partneriai vartoja IntronA ir ribavirino derinį. Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 4 mėnesius po gydymo. Pacientai vyrai arba jų partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo (žr. ribavirino PCS).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie alfa-2b interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims IntronA gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims.

Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydant IntronA jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, ir rekomenduoti vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant klinikinius tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą),

dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo pireksija, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Pireksija ir nuovargis dažnai praėjo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Suaugusieji

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien IntronA arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo 3 mln. TV IntronA dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais pacientais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retos ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno IntronA arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni: Nedažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, herpes simplex infekcija (atspari), rinitas Bakterinė infekcija Pneumonija [§] , sepsis Hepato B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas*, sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Žmogžudystės įsivaizdavimas, pakitęs mąstymas [§] , manija, bipoliniai sutrikimai

Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Nedažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipostezijs, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Periferinė neuropatija Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo eksudato dėmės tinklainėje [§] Serozinė tinklainės atšoka
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Perikarditas Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Stazinis širdies nepakankamumas, skystis perikardo ertmėje, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§] Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija [#]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, dispepsija Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, glositas, gingivitas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantų Periodonto sutrikimas (nepatikslintas), dantų sutrikimas (nepatikslintas) [§] , liežuvių pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksinis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)

Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas <i>Stevens – Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas skausmingas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje*, nuovargis, sustingimas, pireksija*, į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik IntronA

§ Žr. 4.4 skyrių

Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“

Gydant vien IntronA, užregistruoti ir šio nepageidaujamo poveikio atvejai.

Hepatitu C sergantiems pacientams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą IntronA skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis IntronA dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, pireksijos, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, šaltkrėčio, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir sąnarių atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių pacientų tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susijęs su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfa-interferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems pacientams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė

hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Vartojant alfa-interferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, pancitopeniją. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas, kai kuriems ne hepatitu sergantiems pacientams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Vaikų ir paauglių populiacija

Lėtinis hepatitas C – gydymas deriniu su ribavirinu

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3-16 metų amžiaus), 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, nustatytų negausioje vaikų ir paauglių populiacijoje, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio procentilio sumažėjimu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno masės procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos (iki 5 metų). Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiaisiais (2,4 % ir 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais ir paaugliais, gydytais IntronA ir ribavirino deriniu, labai dažnai ir dažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotiroidizmas [§] Hipertiroidizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija

Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims:</u> amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams:</u> sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokią įtariamą nepageidaujamą reakciją naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias klinikines reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – alfa-2b-interferonas, ATC kodas – L03A B05.

IntronA yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė – apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klonų, į kurių genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

IntronA aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba skatinamos įvairių sintetinių ar biologinių stimuliatorių. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas įvairių interferono molekulių rūšių. Išskirta per 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. IntronA priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezusų beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prisijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos – viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B

Turimi klinikiniai duomenys apie pacientus, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas reikšmingas suaugusiųjų sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBsAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju hepatitu B. Veiksmingumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Gydymo IntronA vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranką pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys pacientai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas IntronA, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, veiksmingumas. Veiksmingumas buvo apibūdintas kaip stabilus virusinis atsakas praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiems tyrimams buvo atrinkti pacientai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozė patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR)

(> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta IntronA dozė – 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų gydyti vienerius metus. Visi pacientai stebėti dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos siekiant nustatyti stabilų virusinį atsaką. Stabilaus virusinio atsako duomenys pacientų grupėms, vienerius metus gydytoms IntronA – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys), pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu C sergančius, anksčiau IntronA negydytus pacientus, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino IntronA veiksmingumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į IntronA ir ribavirino derinį atsakas, palyginti su vien IntronA poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos IntronA + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų pacientų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose atsako laipsnis augo kartu su gydymo režimo laikymusi. Neatsižvelgiant į genotipą, pacientai, vartoję IntronA kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu atsako stabilumu praėjus 6 mėnesiams po 1 metų trukusio gydymo, nei pacientai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė. Stabilus virusinis atsakas vienerius metus vartojant IntronA kartu su ribavirinu pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %
1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems IntronA ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes:

vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo IntronA ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (100 µg arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS = 3 kartus per savaitę.

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochran-Mantel Haenszel Chi square testą.

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą.

c: < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d: < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60-75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Atkrytis

Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfa-interferonu gydytiems recidyviniams pacientams taikyta IntronA monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems pacientams IntronA terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo veiksmingumą palyginti su gydymu vien IntronA (48,6 % palyginti su 4,7 %). Į šį veiksmingumo padidėjimą įeina HCV išnykimas serume (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 071 pacientas, kurie ankstesniame tyrime buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 iš 492 asmenų, kuriuos gydant buvo pasiektas stabilus atsakas, tyrimo metu nustatytas atkrytis. Kaplan-Meier metodu 97 % visų pacientų nustatytas ilgesnis kaip 5 metų stabilus atsakas, esant 95 % pasikliautinajam intervalui (95 %, 99 %).

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį

lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Lėtinis hepatitas C vaikų ir paauglių populiacijoje

Buvo atlikti trys klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais; du tyrimai buvo atlikti naudojant standartinį interferoną bei ribaviriną, o viename tyrime buvo naudojami pegiliuotas inteferonas bei ribavirinas. Pacientams, kuriems buvo skiriamas IntronA kartu su ribavirinu, buvo mažiau tikėtina, kad pasireikš atsakas į gydymą nei pacientams, kuriems buvo skiriamas pegiliuotas alfa-2b-interferonas kartu su ribavirinu.

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, kuriems aptinkama HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tyrimais pagrįstu atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu), buvo įtraukti į du daugiacentrius tyrimus ir gavo IntronA po 3 milijonus TV/m² tris kartus per savaitę ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	IntronA 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

^a Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti standartiniu interferonu daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilaus virusinio atsako (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientų, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, klinikiniams rezultatams. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, *Kaplan-Meier* metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) tiriamųjų 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Klinikinių tyrimų, atliktų skiriant pegiliuotą alfa-2b-interferoną kartu su ribavirinu, rezultatai Daugiacentrio klinikinio tyrimo metu, 3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo gydomi 60 mikrogramų/m² alfa-2b-peginterferonu kartu su ribavirinu 15 mg/kg per parą kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, ir esama nepageidaujamų reakcijų tikimybės, alfa-2b-peginterferono ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis šiai populiacijai turi būti atidžiai įvertintas (žr. alfa-2b-peginterferono bei ribavirino PCS 4.4 skyrių). Tyrimo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Stabilaus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi asmenys n= 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	
3 ^c genotipas	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius asmenų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius asmenų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml), buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml), buvo gydyti 48 savaites.

5.2 Farmakokinetinės savybės

IntronA farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius leidžiant jiems vienkartinę 5 milijonų TV/m² ir 10 milijonų TV dozes po oda, 5 milijonų TV/m² dozė – į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume suleidus po oda ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo pasiekta praėjus nuo trijų iki 12 valandų po mažesnės dozės injekcijų, o sušvirkštus didesnę dozė – po šešių-aštuonių valandų. Interferono injekcijų eliminacijos pusperiodžiai buvo atitinkamai maždaug dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir švirkščiant vaistus po oda, ir į raumenis biologinis vaisto prieinamumas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135 TV/ml – 273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistinė preparatą po oda ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Eliminacijos pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais, interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad jį būtų galima aptikti.

„Schering-Plough“ kontroliuotų klinikinių tyrimų metu IntronA gydytų pacientų kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių faktorių. Tokie faktoriai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių faktorių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems pacientams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems pacientams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su atsaku į gydymą praradimu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiesiems hepatitu atsako sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

Vaikų ir paauglių populiacija

7 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir IntronA injekcijų kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. IntronA ir ribavirino (normaliomis dozėmis) farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

7 lentelė. IntronA ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametrų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	IntronA 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tiriamasis klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirinui; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) IntronA

Pateikimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino pateikimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *Cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rezusų beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonų TV/kg, 15 milijonų TV/kg ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rezusų beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

IntronA ir ribavirinas

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai. Ikiklinikiniai toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams rezultatai rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių naujagimių, gydytų ribavirinu, augimo sumažėjimą (jeigu IntronA skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 5.3 skyrių Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio edetatas
Natrio chloridas
M-krezolis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Transportuojant visu tinkamumo laiko metu, tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas, kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvaldomas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml tirpalo, atitinkančio 3 milijonus TV, yra vienadoziame flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos) nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno).

Tiekiami tokie IntronA rinkiniai:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas;
- pakuotė, kurioje yra 6 flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Pasirinkite tinkamą dozės formą ir stiprumą.

IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu injekciniu švirkštu iš flakono ištraukiama reikiama dozė.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam švirkštis IntronA“).

IntronA paruošimas intraveninei infuzijai: infuzija paruošiama prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija

natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kaip ir vartojant visus parenterinius vaistinius preparatus, prieš leidžiant IntronA injekcinį ar infuzinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename injekcinio ar infuzinio tirpalo flakone, 0,5 ml tirpalo yra 5 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B

Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, gydymas, kai yra nustatyta hepatito B viruso replikacija (nustatoma hepatito B viruso DNR (HBV-DNR)) ir hepatito B antigenas (HBeAg), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C

Prieš pradėdant gydymą IntronA, reikia atsižvelgti į IntronA ir pegiliuoto interferono palyginamųjų klinikinių tyrimų rezultatus (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai

IntronA skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių aktyvumas nesant kepenų decompensacijos ir kai yra nustatoma hepatito C viruso RNR (HCV-RNR) (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, IntronA geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA ir ribavirino derinys yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų decompensacijos, kuriems nustatyta HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus.

Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių)

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Pacientų, sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija, gydymas.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Monoterapija

Suaugusiųjų, sergančių lėtine mielogenine leukemija, kai yra Filadelfijos chromosoma ar BCR/ABL translokacija, gydymas.

Klinikiniai duomenys rodo, kad daugumai gydytų pacientų pasiekiamas didysis arba mažasis hematologinis ir citogenetinis atsakas. Didysis citogenetinis atsakas apibrėžiamas kaip $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose, mažasis atsakas – $\geq 34 \%$, bet $< 90 \% \text{ Ph}^+$ ląstelių kaulų čiulpuose.

Kombinuotas gydymas

Alfa-2b-interferono ir citarabino (Ara-C) derinys, skiriamas pirmuosius 12 gydymo mėnesių, palyginti su alfa-2b-interferono monoterapija, reikšmingai padidino didžiojo citogenetinio atsako dažnį ir reikšmingai pailgino bendrą išgyvenamumą, įvertinus po trejų metų.

Dauginė mieloma

Palaikomajam gydymui, kai po pradinės indukcinės chemoterapijos pasiekta objektyvi remisija (mielomos baltymo kiekis sumažėjęs daugiau nei 50 %).

Turimi klinikiniai duomenys rodo, kad palaikomasis gydymas alfa-2b-interferonu pailgina plato fazę, tačiau poveikis bendram išgyvenamumui nėra galutinai įrodytas.

Folikulinė limfoma

Folikulinės limfomos, sukeliančios didelį navikinį krūvį organizmui, papildomas gydymas kartu su tinkama įvadine chemoterapija, pvz., pagal CHOP schemą. Didelis navikinis krūvis organizmui nustatomas, kai yra bent vienas iš šių požymių: didelis auglys ($> 7 \text{ cm}$), pažeistos trys ar daugiau limfmazgių grupės (kiekviena $> 3 \text{ cm}$), sisteminiai simptomai ($> 10 \%$ svorio netekimas, pireksija $> 38^\circ\text{C}$ ilgiau nei 8 dienas arba prakaitavimas naktį), splenomegalija už bambos, pagrindinių organų obstrukcijos ar suspaudimo sindromas, apimtos akiduobės ar epidurinis tarpas, serozinė eksudacija ar leukemija.

Karcinoidinis navikas

Karcinoidinių navikų, kai yra metastazių limfmazgiuose ar kepenyse ir „karcinoidinis sindromas“, gydymas.

Piktybinė melanoma

Pagalbinis gydymas, kai po sėkmingo chirurginio gydymo išlieka didelė sisteminio recidyvo rizika, pvz., kai yra pirminis ar recidyvinis (klinikinis ar patologinis) limfmazgių pažeidimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Turi būti parinkta tinkama dozės forma ir stiprumas.

Jei vartojant IntronA bet kuriai indikacijai atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę pacientas nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą IntronA reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti pacientui pačiam švirkštis dozę po oda.

Lėtinis hepatitas B

Rekomenduojama dozė – 5 milijonai TV – 10 milijonų TV po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Visiems pacientams, jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, IntronA terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C

Suaugusieji

IntronA dozė – 3 milijonai TV švirkščiant po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA 3 milijonai TV/m² po oda skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra < 47 kg ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Atkrytis (suaugusieji)

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu. Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai (suaugusieji)

IntronA veiksmingumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas IntronA turi būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

- IntronA kartu su ribavirinu

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikia pratęsti dar 6 mėnesius (t. y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatytas ištyrus mėginį prieš gydymą) ir yra didelė viremija prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir stabilus virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

- Vieno IntronA skyrimas

Optimali gydymo vien IntronA trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama nuo 12 iki 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien IntronA rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą.

Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Negydyti pacientai (vaikai ir paaugliai)

IntronA derinio su ribavirinu veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- 1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai maža (neigiama prognozinė vertė 96 %). Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems IntronA / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ą savaitę HCV-

RNR sumažėja $< 2 \log_{10}$, lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ą gydymo savaitę.

- 2 / 3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Rekomenduojama dozė – 2 milijonai TV/m² po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) neatsižvelgiant į tai, ar pacientui pašalinta blužnis, ar ne. Daugumai sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija vienas ar daugiau hematologinių rodiklių normalizuojasi per vieną-du gydymo IntronA mėnesius. Visiems trims hematologiniams rodikliams (granulocitų skaičiui, trombocitų skaičiui ir hemoglobino koncentracijai) pagerinti gali prireikti 6 ar daugiau mėnesių. Gydymas nutraukiamas tik tuo atveju, jei liga sparčiai progresuoja ar pacientas labai netoleruoja vaisto.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Rekomenduojama IntronA dozė – 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² po oda kasdien. Kai kuriems pacientams padėjo IntronA dozė 5 milijonai TV/m² kasdien po oda kartu su citarabinu (Ara-C) 20 mg/m², leidžiamu kasdien po oda 10 dienų per mėnesį (maksimali dienos dozė iki 40 mg). Kai leukocitų kiekis kontroliuojamas, hematologinei remisijai palaikyti skiriama maksimali toleruojama IntronA dozė (4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien).

Gydymą IntronA reikia nutraukti po 8-12 savaitių, jei nepasiekama bent jau dalinė hematologinė remisija ar kliniškai reikšminga citoredukcija.

Dauginė mieloma

Palaikomoji terapija

Pacientams, po pradinės indukcinės chemoterapijos esantiems plato fazėje (mielomos baltymo sumažėja daugiau nei 50 %), alfa-2b-interferonas gali būti skiriamas vienas, po oda, dozė – 3 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę (kas antrą dieną).

Folikulinė limfoma

Papildant chemoterapiją, galima skirti alfa-2b-interferoną po oda, dozė – 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) 18 mėnesių. Rekomenduojamos panašios į CHOP schemas, tačiau turimi tik gydymo CHVP (ciklofosfamido, doksorubicino, tenipozido ir prednizolono deriniu) klinikiniai duomenys.

Karcinoidinis navikas

Įprasta dozė – 5 milijonai TV (nuo 3 iki 9 milijonų TV) po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną). Jei liga labai pažengusi, galima skirti 5 milijonus TV kasdien. Chirurginių intervencijų metu ir po jų gydymą reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima tęsti tol, kol alfa-2b-interferonas pacientui veiksmingas.

Piktybinė melanoma

Indukciniam gydymui skiriamas alfa-2b-interferonas į veną, dozė - 20 milijonų TV/m² kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites; apskaičiuota alfa-2b-interferono dozė sumaišoma su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir sulašinama per 20 min. (žr. 6.6 skyrių). Palaikomajam gydymui rekomenduojama dozė – 10 milijonų TV/m² po oda tris dienas per savaitę (kas antrą dieną) 48 savaites.

Jei gydant alfa-2b-interferonu atsiranda sunkus šalutinis poveikis, ypač jei granulocitų sumažėja iki $< 500/\text{mm}^3$ arba alaninaminotransferazės/aspartataminotransferazės (ALT/AST) kiekis daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol šalutinis poveikis išnyks. Gydymą alfa-2b-interferonu tęsti sumažinus ankstesnę dozę 50 %. Jei pakoregavus dozę pacientas vaisto vis tiek netoleruoja arba granulocitų sumažėja iki $< 250/\text{mm}^3$ arba ALT/AST kiekis daugiau kaip 10 kartų viršija viršutinę normos ribą, gydymą alfa-2b-interferonu reikia nutraukti.

Nors optimali (mažiausia) dozė, reikalinga geriausiam klinikiniam rezultatui pasiekti, yra nežinoma, pacientus būtina gydyti rekomenduojamomis dozėmis, mažinant dozes dėl toksikiškumo, kaip nurodyta.

IntronA galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais injekciniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas stazinis širdies nepakankamumas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikio kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; pacientui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.
- IntronA vartoti kartu su telbivudinu.

Vaikai ir paaugliai

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS)

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti, buvo pastebėti kai kuriems pacientams IntronA terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Gydymo IntronA su ribavirinu metu ir 6 mėnesių laikotarpiu po gydymo savižudybės įsivaizdavimas bei bandymas nusižudyti tarp vaikų ir paauglių buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiesiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai salutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvių elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymą IntronA rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais.

Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t. t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradedant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad

nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

Vaikų ir paauglių populiacija: augimas ir vystymasis (lėtinis hepatitas C)

Gydymo interferono (standartinio ir pegiliuoto) ir ribavirino deriniu kurso, trukusio iki 48 savaičių, metu 3-17 metų amžiaus pacientams dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartinio interferono ir ribavirino deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % vaikų (n = 20), nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus. Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių.

Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinę ūgį suaugus.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį lytiniam brendimui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant IntronA, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai, vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Nepageidaujamos reakcijos, įskaitant kraujo krešumo rodiklių laiko pailgėjimą ir kepenų anomalijas

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą IntronA. Kepenų ciroze sergantiems pacientams IntronA didina kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų.

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio paciento kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jei, gydant IntronA, išsivysto paciento kepenų funkcijos sutrikimai, jis turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

Hipotenzija

Gydymo IntronA metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Tinkamos hidratacijos poreikis

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems pacientams, gydomiems IntronA, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Pireksija

Nors interferonu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia pireksija dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinės pireksijos priežasčių.

Pacientai, kuriems yra luošinančios būklės

IntronA reikia vartoti atsargiai, jei pacientų sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir pacientams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Plaučių būklės

Alfa-interferonu gydytiems pacientams (įskaitant gydytus IntronA) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems, kam pasireiškia pireksija, kosinties, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, pacientas turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas alfa-interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfa-interferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfa-interferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Nepageidaujamas poveikis akims

Po gydymo alfa-interferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie gydant IntronA skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas IntronA gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jautrumo sumažėjimas, koma ir encefalopatija

Kai kuriems pacientams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prirėkė trijų savaitžių. Vartojant dideles IntronA dozes labai retais atvejais atsiradavo traukuliai.

Pacientai, kuriems yra širdies sutrikimų

Gydant IntronA suaugę pacientai, sirgę staziniu širdies nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Pacientams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą IntronA gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Hipertrigliceridemija

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Pacientai, sergantys psoriaze ir sarkoidoze

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfa-interferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti IntronA tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Inkstų ir kepenų transplantato atmetimas

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfa-interferonas gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Autoantikūnai ir autoimuniniai sutrikimai

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfa-interferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei pacientas linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius

autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje „Lėtinis hepatitas C“ ir „Monoterapija“ (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Kartu skiriama chemoterapija

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidų, doksorubicinų, tenipozidų) dėl vaistinių preparatų vartojimo kartu gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) ir tai gali kelti grėsmę gyvybei ar būti mirtina. Dažniausiai pasitaiko tokios mirtį galinčios sukelti būklės kaip mukozitas, viduriavimas, neutropenija, inkstų pakenkimas ir elektrolitų balanso sutrikimas. Dėl padidėjusios toksiškumo rizikos IntronA ir kartu vartojamų chemoterapinių vaistų dozės turi būti tiksliai parinktos (žr. 4.5 skyrių). Skiriant IntronA kartu su hidroksiurėja, odos vaskulitas gali pasireikšti dažniau ir sunkesne forma.

Lėtinis hepatitas C

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo pacientų) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija

Retais atvejais suaugusiems pacientams, gydytiems IntronA nuo lėtinio hepatito C, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius IntronA terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip IntronA gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant pacientų sergančių hepatitu C, gydymą IntronA, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą IntronA galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo IntronA metu pacientui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai, gydymą IntronA galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą IntronA nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite „Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams“).

Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams

Apytiksliai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padaugėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti IntronA, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas, aptiktas šiuo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą IntronA. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, reikia įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija

Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyvuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu IntronA ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika.

HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydomo papildymas vienu alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką.

Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)

Pacientams, kurie buvo koinfekuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktyvacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktyvacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradedant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia ištirti dėl hepatito B. Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą IntronA bei sistemingo gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant hepatitą B ar C, patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą IntronA galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites turi būti atlikti šie kepenų funkcijos tyrimai – ALT, protrombino laiko, šarminės fosfatazės, albumino ir bilirubino.

Gydant piktybinę melanomą, kas savaitę indukciniame gydymo etape ir kas mėnesį palaikomojo etapo metu turi būti tiriama kepenų funkcija ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Poveikis vaisingumui

Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias IntronA medžiagas

0,5 ml šio vaistinio preparato yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su IntronA skirti atsargiai.

IntronA sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti IntronA su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistinius preparatus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant IntronA kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfa-interferonu gydytiems pacientams, įskaitant gydytus IntronA, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atskirais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidą, doksorubiciną, tenipozidą) gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS.

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusiu periferinės neuropatijos išsivystymo pavojumi. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Dar daugiau, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to IntronA kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Vaisingo amžiaus vyrams IntronA turi būti skiriamas atsargiai.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų. Turi būti imtasi ypatingų apsaugos nuo nėštumo priemonių, jei moteris ar jų partneriai vartoja IntronA ir ribavirino derinį. Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 4 mėnesius po gydymo. Pacientai vyrai arba jų partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo (žr. ribavirino PCS).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims IntronA gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims.

Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydant IntronA jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, ir rekomenduoti vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant klinikinius tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo pireksija, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Pireksija ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Suaugusieji

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien IntronA arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo 3 mln. TV IntronA dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais pacientais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno IntronA arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni: Nedažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Bakterinė infekcija Pneumonija [§] , sepsis Hepatito B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotirodizmas [§] , hipertirodizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas

Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas*, sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Žmogžudystės įsivaizdavimas, pakitęs mąstymas [§] , manija, bipoliniai sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Nedažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas ir veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Periferinė neuropatija Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo eksudato dėmės tinklainėje [§] Serozinė tinklainės atšoka
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Perikarditas Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Stazinis širdies nepakankamumas, skystis perikardo ertmėje, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§] Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija [#]
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, dispepsija Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, glositas, gingivitas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenų Periodonto sutrikimas (nepatikslintas), dantų sutrikimas (nepatikslintas) [§] , liežuvio pigmentacija

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksinis poveikis kepenims (įskaitant atvejus, pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas <i>Stevens – Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas skausmingas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje*, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik IntronA

§ Žr. 4.4 skyrių

Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“

Gydant vien IntronA, užregistruoti ir šio nepageidaujamo poveikio atvejai.

Hepatitu C sergantiems pacientams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą IntronA skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis IntronA dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, pireksijos, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, šaltkrėčio, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių pacientų tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susijęs su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfa-interferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems pacientams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Vartojant alfa-interferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, pancitopeniją. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems pacientams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Vaikų ir paauglių populiacija

Lėtinis hepatitas C – gydymas deriniu su ribavirinu

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3-16 metų amžiaus), 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, nustatytų negausioje vaikų ir paauglių populiacijoje, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio procentilio sumažėjimu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno masės procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigus gydymą pabaigos (iki 5 metų). Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigus gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % ir 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais ir paaugliais, gydytais IntronA ir ribavirino deriniu, labai dažnai ir dažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslinti navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslintas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotiroidizmas [§] Hipertiroidizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas
Kepenų, tulžies pūslės ir lataukų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija

Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims</u> : amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams</u> : sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias klinikines reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – alfa-2b-interferonas, ATC kodas – L03A B05.

IntronA yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas, jo molekulinė masė – apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klonu, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

IntronA aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba skatinamos įvairių sintetinių ar biologinių stimuliatorių. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas įvairių interferono molekulių rūšių. Išskirta per 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. IntronA priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezusų beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prisijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos – viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksmų arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminiškės metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B

Turimi klinikiniai duomenys apie pacientus, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas reikšmingas suaugusiųjų sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBsAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju hepatitu B. Veiksmingumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejai.

Lėtinis hepatitas C suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilaus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilaus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Gydymo IntronA vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranką pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys pacientai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas IntronA, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, veiksmingumas. Veiksmingumas buvo apibūdintas kaip stabilus virusinis atsakas praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiems tyrimams buvo atrinkti pacientai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozė patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR)

(> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta IntronA dozė – 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų gydyti vienerius metus. Visi pacientai stebėti dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos siekiant nustatyti stabilų virusinį atsaką. Stabilaus virusinio atsako duomenys pacientų grupėms, vienerius metus gydytoms IntronA – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys), pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu C sergančius, anksčiau IntronA negydytus pacientus, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino IntronA veiksmingumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į IntronA ir ribavirino derinį atsakas, palyginti su vien IntronA poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos IntronA + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų pacientų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose atsako laipsnis augo kartu su gydymo režimo laikymusi. Neatsižvelgiant į genotipą, pacientai, vartoję IntronA kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu atsako stabilumu praėjus 6 mėnesiams po 1 metų trukusio gydymo, nei pacientai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė. Stabilus virusinis atsakas vienerius metus vartojant IntronA kartu su ribavirinu pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %
1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems IntronA ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2 (P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes:

vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo IntronA ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (100 µg arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS = 3 kartus per savaitę.

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel Haenzel Chi square* testą.

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c: < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d: < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60-75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Atkrytis

Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfa-interferonu gydytiems recidyviniams pacientams taikyta IntronA monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems pacientams IntronA terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo veiksmingumą palyginti su gydymu vien IntronA (48,6 % palyginti su 4,7 %). Į šį veiksmingumo padidėjimą įeina HCV išnykimas serume (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 071 pacientas, kurie ankstesniame tyrime buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 iš 492 asmenų, kuriuos gydant buvo pasiektas stabilus atsakas, tyrimo metu nustatytas atkrytis. *Kaplan-Meier* metodu 97 % visų pacientų nustatytas ilgesnis kaip 5 metų stabilus atsakas, esant 95 % pasikliautinajam intervalui (95 %, 99 %).

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį

lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Lėtinis hepatitas C vaikų ir paauglių populiacijoje

Buvo atlikti trys klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais; du tyrimai buvo atlikti naudojant standartinį interferoną bei ribaviriną, o viename tyrime buvo naudojami pegiliuotas inteferonas bei ribavirinas. Pacientams, kuriems buvo skiriamas IntronA kartu su ribavirinu, buvo mažiau tikėtina, kad pasireikš atsakas į gydymą, nei pacientams, kuriems buvo skiriamas pegiliuotas alfa-2b-interferonas kartu su ribavirinu.

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, kuriems aptinkama HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tyrimais pagrįstu atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu), buvo įtraukti į du daugiacentrius tyrimus ir gavo IntronA po 3 milijonus TV/m² tris kartus per savaitę ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų: 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	IntronA 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

^a Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti standartiniu interferonu daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilus virusinis atsakas (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientų, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaitų trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, klinikiniams rezultatams. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) tiriamųjų 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Klinikinių tyrimų, atliktų skiriant pegiliuotą alfa-2b-interferoną kartu su ribavirinu, rezultatai Daugiacentrio klinikinio tyrimo metu, 3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo gydomi 60 mikrogramų/m² alfa-2b-peginterferonu kartu su ribavirinu 15 mg/kg per parą kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, ir esama nepageidaujamų reakcijų tikimybės, alfa-2b-peginterferono ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis šiai populiacijai turi būti atidžiai įvertintas (žr. alfa-2b-peginterferono bei ribavirino PCS 4.4 skyrių). Tyrimo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Stabilus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi asmenys n= 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	
3 ^c genotipas	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius asmenų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius asmenų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml), buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml), buvo gydyti 48 savaites.

5.2 Farmakokinetinės savybės

IntronA farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius leidžiant jiems vienkartinę 5 milijonų TV/m² ir 10 milijonų TV dozės po oda, 5 milijonų TV/m² dozę – į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume suleidus po oda ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo pasiekta praėjus nuo trijų iki 12 valandų po mažesnės dozės injekcijų, o sušvirkštus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono injekcijų eliminacijos pusperiodžiai buvo atitinkamai maždaug dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir švirkščiant vaistus po oda, ir į raumenis biologinis vaisto prieinamumas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135 TV/ml – 273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistinė preparatą po oda ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Eliminacijos pusperiodis buvo apie dvi valandos.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais, interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad jį būtų galima aptikti.

„Schering-Plough“ kontroliuotų klinikinių tyrimų metu IntronA gydytų pacientų kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių faktorių. Tokie faktoriai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių faktorių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems pacientams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems pacientams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su atsaku į gydymą pradžioje ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiesiems hepatitu atsako sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

Vaikų ir paauglių populiacija

7 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir IntronA injekcijų kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. IntronA ir ribavirino (normaliomis dozėmis) farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

7 lentelė. IntronA ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametrų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	IntronA 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tiriamasis klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirinui; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) IntronA

Pateikimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino pateikimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *Cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rezusų beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonų TV/kg, 15 milijonų TV/kg ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rezusų beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

IntronA ir ribavirinas

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai. Ikiklinikiniai toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams rezultatai rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių naujagimių, gydytų ribavirinu, augimo sumažėjimą (jeigu IntronA skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 5.3 skyrių Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio edetatas
Natrio chloridas
M-krezolis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Transportuojant visu tinkamumo laiko metu, tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas, kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

0,5 ml tirpalo, atitinkančio 5 milijonus TV, yra vienadoziame flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos) nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno).

Tiekiami tokie IntronA rinkiniai:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas;
- pakuotė, kurioje yra 6 flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Pasirinkite tinkamą dozės formą ir stiprumą.

IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu injekciniu švirkštu iš flakono ištraukiama reikiama dozė.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam švirkštis IntronA“).

IntronA paruošimas intraveninei infuzijai: infuzija paruošiama prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija

natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kaip ir vartojant visus parenterinius vaistinius preparatus, prieš leidžiant IntronA injekcinį ar infuzinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 10 milijonų TV/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename injekcinio ar infuzinio tirpalo flakone, 1 ml tirpalo yra 10 milijonų TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B

Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, gydymas, kai yra nustatyta hepatito B viruso replikacija (nustatoma hepatito B viruso DNR (HBV-DNR)) ir hepatito B antigenas (HBeAg), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C

Prieš pradėdant gydymą IntronA, reikia atsižvelgti į IntronA ir pegiliuoto interferono palyginamųjų klinikinių tyrimų rezultatus (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai

IntronA skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių aktyvumas nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra nustatoma hepatito C viruso RNR (HCV-RNR) (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, IntronA geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA ir ribavirino derinys yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos, kuriems nustatyta HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus.

Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Pacientų, sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija, gydymas.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Monoterapija

Suaugusiųjų, sergančių lėtine mielogenine leukemija, kai yra Filadelfijos chromosoma ar BCR/ABL translokacija, gydymas.

Klinikiniai duomenys rodo, kad daugumai gydytų pacientų pasiekiamas didysis arba mažasis hematologinis ir citogenetinis atsakas. Didysis citogenetinis atsakas apibrėžiamas kaip $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose, mažasis atsakas – $\geq 34 \%$, bet $< 90 \% \text{ Ph}^+$ ląstelių kaulų čiulpuose.

Kombinuotas gydymas

Alfa-2b-interferono ir citarabino (Ara-C) derinys, skiriamas pirmuosius 12 gydymo mėnesių, palyginti su alfa-2b-interferono monoterapija, reikšmingai padidino didžiojo citogenetinio atsako dažnį ir reikšmingai pailgino bendrą išgyvenamumą, įvertinus po trejų metų.

Dauginė mieloma

Palaikomajam gydymui, kai po pradinės indukcinės chemoterapijos pasiekta objektyvi remisija (mielomos baltymo kiekis sumažėjęs daugiau nei 50 %).

Turimi klinikiniai duomenys rodo, kad palaikomasis gydymas alfa-2b-interferonu pailgina plato fazę, tačiau poveikis bendram išgyvenamumui nėra galutinai įrodytas.

Folikulinė limfoma

Folikulinės limfomos, sukeliančios didelį navikinį krūvį organizmui, papildomas gydymas kartu su tinkama įvadine chemoterapija, pvz., pagal CHOP schemą. Didelis navikinis krūvis organizmui nustatomas, kai yra bent vienas iš šių požymių: didelis auglys ($> 7 \text{ cm}$), pažeistos trys ar daugiau limfmazgių grupės (kiekviena $> 3 \text{ cm}$), sisteminiai simptomai ($> 10 \%$ svorio netekimas, pireksija $> 38^\circ \text{C}$ ilgiau nei 8 dienas arba prakaitavimas naktį), splenomegalija už bambos, pagrindinių organų obstrukcijos ar suspaudimo sindromas, apimtos akiduobės ar epidurinis tarpas, serozinė eksudacija ar leukemija.

Karcinoidinis navikas

Karcinoidinių navikų, kai yra metastazių limfmazgiuose ar kepenyse ir „karcinoidinis sindromas“, gydymas.

Piktybinė melanoma

Pagalbinis gydymas, kai po sėkmingo chirurginio gydymo išlieka didelė sisteminio recidyvo rizika, pvz., kai yra pirminis ar recidyvinis (klinikinis ar patologinis) limfmazgių pažeidimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Turi būti parinkta tinkama dozės forma ir stiprumas.

Jei vartojant IntronA bet kuriai indikacijai atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę pacientas nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą IntronA reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti pacientui pačiam švirkštis dozę po oda.

Lėtinis hepatitas B

Rekomenduojama dozė – 5 milijonai TV – 10 milijonų TV po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Visiems pacientams, jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, IntronA terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C

Suaugusieji

IntronA dozė – 3 milijonai TV švirkščiant po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA 3 milijonai TV/m² po oda skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozę dalinant į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra < 47 kg ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Atkrytis (suaugusieji)

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu. Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai (suaugusieji)

IntronA veiksmingumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas IntronA turi būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

- IntronA kartu su ribavirinu

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikia pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatytas ištyrus mėginį prieš gydymą) ir yra didelė viremija prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, lėtinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir stabilus virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiams mėnesiams po gydymo nutraukimo).

- Vieno IntronA skyrimas

Optimali gydymo vien IntronA trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama nuo 12 iki 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien IntronA rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą.

Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Negydyti pacientai (vaikai ir paaugliai)

IntronA derinio su ribavirinu veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- 1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai maža (neigiama prognozinė vertė 96 %). Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems IntronA / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ą savaitę HCV-

RNR sumažėja $< 2 \log_{10}$, lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ą gydymo savaitę.

- 2 / 3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Rekomenduojama dozė – 2 milijonai TV/m² po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) neatsižvelgiant į tai, ar pacientui pašalinta blužnis, ar ne. Daugumai sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija vienas ar daugiau hematologinių rodiklių normalizuojasi per vieną-du gydymo IntronA mėnesius. Visiems trims hematologiniams rodikliams (granulocitų skaičiui, trombocitų skaičiui ir hemoglobino koncentracijai) pagerinti gali prireikti 6 ar daugiau mėnesių. Gydymas nutraukiamas tik tuo atveju, jei liga sparčiai progresuoja ar pacientas labai netoleruoja vaisto.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Rekomenduojama IntronA dozė – 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² po oda kasdien. Kai kuriems pacientams padėjo IntronA dozė 5 milijonai TV/m² kasdien po oda kartu su citarabinu (Ara-C) 20 mg/m², leidžiamu kasdien po oda 10 dienų per mėnesį (maksimali dienos dozė iki 40 mg). Kai leukocitų kiekis kontroliuojamas, hematologinei remisijai palaikyti skiriama maksimali toleruojama IntronA dozė (4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien).

Gydymą IntronA reikia nutraukti po 8-12 savaitių, jei nepasiekama bent jau dalinė hematologinė remisija ar kliniškai reikšminga citoredukcija.

Dauginė mieloma

Palaikomoji terapija

Pacientams, po pradinės indukcinės chemoterapijos esantiems plato fazėje (mielomos baltymo sumažėja daugiau nei 50 %), alfa-2b-interferonas gali būti skiriamas vienas, po oda, dozė – 3 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę (kas antrą dieną).

Folikulinė limfoma

Papildant chemoterapiją, galima skirti alfa-2b-interferoną po oda, dozė – 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) 18 mėnesių. Rekomenduojamos panašios į CHOP schemas, tačiau turimi tik gydymo CHVP (ciklofosfamido, doksorubicino, tenipozido ir prednizolono deriniu) klinikiniai duomenys.

Karcinoidinis navikas

Įprasta dozė – 5 milijonai TV (nuo 3 iki 9 milijonų TV) po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną). Jei liga labai pažengusi, galima skirti 5 milijonus TV kasdien. Chirurginių intervencijų metu ir po jų gydymą reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima tęsti tol, kol alfa-2b-interferonas pacientui veiksmingas.

Piktybinė melanoma

Indukciniam gydymui skiriamas alfa-2b-interferonas į veną dozė - 20 milijonų TV/m² kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites; apskaičiuota alfa-2b-interferono dozė sumaišoma su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir sulašinama per 20 min. (žr. 6.6 skyrių). Palaikomajam gydymui rekomenduojama dozė - 10 milijonų TV/m² po oda tris dienas per savaitę (kas antrą dieną) 48 savaites.

Jei gydant alfa-2b-interferonu atsiranda sunkus šalutinis poveikis, ypač jei granulocitų sumažėja iki $< 500/\text{mm}^3$ arba alaninaminotransferazės/aspartataminotransferazės (ALT/AST) kiekis daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol šalutinis poveikis išnyks. Gydymą alfa-2b-interferonu tęsti sumažinus ankstesnę dozę 50 %. Jei pakoregavus dozę pacientas vaisto vis tiek netoleruoja arba granulocitų sumažėja iki $< 250/\text{mm}^3$ arba ALT/AST kiekis daugiau kaip 10 kartų viršija viršutinę normos ribą, gydymą alfa-2b-interferonu reikia nutraukti.

Nors optimali (mažiausia) dozė, reikalinga geriausiam klinikiniam rezultatui pasiekti yra nežinoma, pacientus būtina gydyti rekomenduojamomis dozėmis, mažinant dozes dėl toksiškumo kaip nurodyta.

IntronA galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais injekciniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas stazinis širdies nepakankamumas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikio kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; pacientui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.
- IntronA vartoti kartu su telbivudinu.

Vaikai ir paaugliai

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudytis.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS)

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti, buvo pastebėti kai kuriems pacientams IntronA terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Gydymo IntronA su ribavirinu metu ir 6 mėnesių laikotarpiu po gydymo savižudybės įsivaizdavimas bei bandymas nusižudyti tarp vaikų ir paauglių buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymą IntronA rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais.

Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t. t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradedant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad

nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

Vaikų ir paauglių populiacija: augimas ir vystymasis (lėtinis hepatitas C)

Gydymo interferono (standartinio ir pegiliuoto) ir ribavirino deriniu kurso, trukusio iki 48 savaičių, metu 3-17 metų amžiaus pacientams dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartinio interferono ir ribavirino deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % vaikų (n = 20), nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus. Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių.

Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinę ūgį suaugus.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį lytiniam brendimui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant IntronA, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai, vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Nepageidaujamos reakcijos, įskaitant kraujo krešumo rodiklių laiko pailgėjimą ir kepenų anomalijas

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą IntronA. Kepenų ciroze sergantiems pacientams IntronA didina kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų.

Jei pailgėja lėtiniu hepatitu sergančio paciento kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jei, gydant IntronA, išsivysto paciento kepenų funkcijos sutrikimai, jis turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

Hipotenzija

Gydymo IntronA metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Tinkamos hidratacijos poreikis

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems pacientams, gydomiems IntronA, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Pireksija

Nors interferonu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia pireksija dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinės pireksijos priežasčių.

Pacientai, kuriems yra luošinančios būklės

IntronA reikia vartoti atsargiai, jei pacientų sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir pacientams, kurių kraujo krešėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Plaučių būklės

Alfa-interferonu gydytiems pacientams (įskaitant gydytus IntronA) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems, kam pasireiškia pireksija, kosinties, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, pacientas turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas alfa-interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfa-interferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfa-interferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Nepageidaujamas poveikis akims

Po gydymo alfa-interferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltojo eksudato dėmes tinklainėje, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie gydant IntronA skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištirti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas IntronA gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jautrumo sumažėjimas, koma ir encefalopatija

Kai kuriems pacientams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prirėkė trijų savaičių. Vartojant dideles IntronA dozes labai retais atvejais atsiradavo traukuliai.

Pacientai, kuriems yra širdies sutrikimų

Gydant IntronA suaugę pacientai, sirgę staziniu širdies nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Pacientams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą IntronA gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Hipertrigliceridemija

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kieki.

Pacientai, sergantys psoriaze ir sarkoidoze

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfa-interferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti IntronA tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Inkstų ir kepenų transplantato atmetimas

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfa-interferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Autoantikūnai ir autoimuniniai sutrikimai

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfa-interferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei pacientas linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius

autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje „Lėtinis hepatitas C“ ir „Monoterapija“ (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Kartu skiriama chemoterapija

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidų, doksorubicinu, tenipozidu) dėl vaistinių preparatų vartojimo kartu gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) ir tai gali kelti grėsmę gyvybei ar būti mirtina. Dažniausiai pasitaiko tokios mirtį galinčios sukelti būklės kaip mukozitas, viduriavimas, neutropenija, inkstų pakenkimas ir elektrolitų balanso sutrikimas. Dėl padidėjusios toksiškumo rizikos IntronA ir kartu vartojamų chemoterapinių vaistų dozės turi būti tiksliai parinktos (žr. 4.5 skyrių). Skiriant IntronA kartu su hidroksiurėja, odos vaskulitas gali pasireikšti dažniau ir sunkesne forma.

Lėtinis hepatitas C

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo pacientų) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija

Retais atvejais suaugusiems pacientams, gydytiems IntronA nuo lėtinio hepatito C, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotiroidizmas arba hipertiroidizmas. Atliekant klinikinius IntronA terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip IntronA gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant pacientų sergančių hepatitu C, gydymą IntronA, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą IntronA galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo IntronA metu pacientui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai, gydymą IntronA galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą IntronA nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite „Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams“).

Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams

Apytiksliai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padaugėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti IntronA, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas, aptiktas šiuo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą IntronA. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, reikia įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija

Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyvuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu IntronA ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika.

HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydomo papildymas vienu alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką.

Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)

Pacientams, kurie buvo koinfektuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktyvacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktyvacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradedant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia ištirti dėl hepatito B. Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vemti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą IntronA bei sistemingo gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant hepatitą B ar C, patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą IntronA galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites turi būti atlikti šie kepenų funkcijos tyrimai – ALT, protrombino laiko, šarminės fosfatazės, albumino ir bilirubino.

Gydant piktybinę melanomą, kas savaitę indukciniame gydymo etape ir kas mėnesį palaikomojo etapo metu turi būti tiriama kepenų funkcija ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Poveikis vaisingumui

Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias IntronA medžiagas

1 ml šio vaistinio preparato yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su IntronA skirti atsargiai.

IntronA sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti IntronA su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistinius preparatus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant IntronA kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfa-interferonu gydytiems pacientams, įskaitant gydytus IntronA, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atskirais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidą, doksorubiciną, tenipozidą) gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS.

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusiu periferinės neuropatijos išsivystymo pavojumi. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Dar daugiau, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to IntronA kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterų / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Vaisingo amžiaus vyrams IntronA turi būti skiriamas atsargiai.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų. Turi būti imtasi ypatingų apsaugos nuo nėštumo priemonių, jei moteris ar jų partneriai vartoja IntronA ir ribavirino derinį. Vaisingo amžiaus moteris turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 4 mėnesius po gydymo. Pacientai vyrai arba jų partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo (žr. ribavirino PCS).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims IntronA gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims.

Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydant IntronA jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, ir rekomenduoti vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant klinikinius tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo pireksija, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Pireksija ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Suaugusieji

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiaisiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien IntronA arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo 3 mln. TV IntronA dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais pacientais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno IntronA arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni: Nedažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Bakterinė infekcija Pneumonija [§] , sepsis Hepatito B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotirodizmas [§] , hipertirodizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas

Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas*, sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Žmogžudystės įsivaizdavimas, pakitęs mąstymas [§] , manija, bipoliniai sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Nedažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Periferinė neuropatija Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo eksudato dėmės tinklainėje [§] Serozinė tinklainės atšoka
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Perikarditas Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Stazinis širdies nepakankamumas, skystis perikardo ertmėje, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§] Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija [#]

Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, dispepsija Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, glositas, gingivitas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenu Periodonto sutrikimas (nepatikslintas), dantų sutrikimas (nepatikslintas) [§] , liežuvio pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksinis poveikis kepenims (įskaitant atvejus, pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas skausmingas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenorėja, krūties skausmas, dismenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje*, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik IntronA

[§] Žr. 4.4 skyrių

Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“

Gydant vien IntronA, užregistruoti ir šio nepageidaujamo poveikio atvejai.

Hepatitu C sergantiems pacientams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą IntronA skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis IntronA dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, pireksijos, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, šaltkrėčio, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir

svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių pacientų tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susijęs su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfa-interferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems pacientams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Vartojant alfa-interferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, pancitopeniją. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems pacientams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Vaikų ir paauglių populiacija

Lėtinis hepatitas C - Gydymas deriniu su ribavirinu

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3-16 metų amžiaus), 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, nustatytų negausioje vaikų ir paauglių populiacijoje, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio procentilio sumažėjimu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno masės procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos (iki 5 metų). Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas, kuris nulėmė mažesnę nei kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiaisiais (2,4 % ir 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal

organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais ir paaugliais, gydytais IntronA ir ribavirino deriniu, labai dažnai ir dažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslingas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas [§] Hipertirodizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestezija, hipoestezija, hiperestezija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Šnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims</u> : amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams</u> : sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – alfa-2b-interferonas, ATC kodas – L03A B05.

IntronA yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas,

jo molekulinė masė – apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

IntronA aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba skatinamos įvairių sintetinių ar biologinių stimuliatorių. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas įvairių interferono molekulių rūšių. Išskirta per 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. IntronA priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezusų beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prisijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos – viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingą metabolizmą. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B

Turimi klinikiniai duomenys apie pacientus, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas reikšmingas suaugusiųjų sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju hepatitu B. Veiksmingumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Gydymo IntronA vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranką pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys pacientai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas IntronA, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, veiksmingumas. Veiksmingumas buvo apibūdintas kaip stabilus virusinis atsakas praėjus

6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiems tyrimams buvo atrinkti pacientai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozė patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta IntronA dozė – 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų gydyti vienerius metus. Visi pacientai stebėti dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos siekiant nustatyti stabilų virusinį atsaką. Stabilus virusinio atsako duomenys pacientų grupėms, vienerius metus gydytoms IntronA – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys), pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu C sergančius, anksčiau IntronA negydytus pacientus, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino IntronA veiksmingumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į IntronA ir ribavirino derinį atsakas, palyginti su vien IntronA poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos IntronA + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų pacientų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose atsako laipsnis augo kartu su gydymo režimo laikymusi. Neatsižvelgiant į genotipą, pacientai, vartoję IntronA kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu atsako stabilumu praėjus 6 mėnesiams po 1 metus trukusio gydymo, nei pacientai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė. Stabilus virusinis atsakas vienerius metus vartojant IntronA kartu su ribavirinu pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %
1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems IntronA ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2

(P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo IntronA ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (100 µg arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS = 3 kartus per savaitę.

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochran-Mantel-Haenszel Chi square testą.

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą.

c: < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d: < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60-75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Atkrytis

Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfa-interferonu gydytiems recidyviniams pacientams taikyta IntronA monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems pacientams IntronA terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo veiksmingumą palyginti su gydymu vien IntronA (48,6 % palyginti su 4,7 %). Į šį veiksmingumo padidėjimą įeina HCV išnykimas serume (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 071 pacientas, kurie ankstesniame tyrime buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 iš 492 asmenų, kuriuos gydant buvo pasiektas stabilus atsakas, tyrimo metu nustatytas atkrytis. Kaplan-Meier metodu 97 % visų pacientų nustatytas ilgesnis kaip 5 metų stabilus atsakas, esant 95 % pasikliautinajam intervalui (95 %, 99 %).

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Lėtinis hepatitas C vaikų ir paauglių populiacijoje

Buvo atlikti trys klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais; du tyrimai buvo atlikti naudojant standartinį interferoną bei ribaviriną, o viename tyrime buvo naudojami pegiliuotas interferonas bei ribavirinas. Pacientams, kuriems buvo skiriamas IntronA kartu su ribavirinu, buvo mažiau tikėtina, kad pasireiškė atsakas į gydymą nei pacientams, kuriems buvo skiriamas pegiliuotas alfa-2b-interferonas kartu su ribavirinu.

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, kuriems aptinkama HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tyrimais pagrįstu atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu), buvo įtraukti į du daugiacentrius tyrimus ir gavo IntronA po 3 milijonus TV/m² tris kartus per savaitę ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų. 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinis atsakas vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	IntronA 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

^a Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti standartiniu interferonu daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilus virusinis atsakas (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientų, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, klinikiniams rezultatams. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) tiriamųjų 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Klinikinių tyrimų, atliktų skiriant pegiliuotą alfa-2b-interferoną kartu su ribavirinu, rezultatai Daugiacentrio klinikinio tyrimo metu, 3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo gydomi 60 mikrogramų /m² alfa-2b-peginterferonu kartu su ribavirinu 15 mg/kg per parą kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, ir esama nepageidaujamų reakcijų tikimybės, alfa-2b-peginterferono ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis šiai populiacijai turi būti atidžiai įvertintas (žr. alfa-2b-peginterferono bei ribavirino PCS 4.4 skyrių). Tyrimo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Stabilaus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi asmenys n= 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	
3 ^c genotipas	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius asmenų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius asmenų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml), buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml), buvo gydyti 48 savaites.

5.2 Farmakokinetinės savybės

IntronA farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius leidžiant jiems vienkartinę 5 milijonų TV/m² ir 10 milijonų TV dozes po oda, 5 milijonų TV/m² dozė – į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume suleidus po oda ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo pasiekta praėjus nuo trijų iki 12 valandų po mažesnės dozės injekcijų, o sušvirkštus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono injekcijų eliminacijos pusperiodžiai buvo atitinkamai maždaug dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir švirkščiant vaistus po oda, ir į raumenis biologinis vaisto prieinamumas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135 TV/ml – 273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistinė preparatą po oda ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Eliminacijos pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais, interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad jį būtų galima aptikti.

„Schering-Plough“ kontroliuotų klinikinių tyrimų metu IntronA gydytų pacientų kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių faktorių. Tokie faktoriai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių faktorių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems pacientams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems pacientams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su atsaku į gydymą pradžioje ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiesiems hepatitu atsako sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

Vaikų ir paauglių populiacija

7 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir IntronA injekcijų kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. IntronA ir ribavirino (normaliomis dozėmis) farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

7 lentelė. IntronA ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametrų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	IntronA 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tiriamasis klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirinui; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) IntronA

Pateikimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino pateikimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinui po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *Cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rezusų beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonų TV/kg, 15 milijonų TV/kg ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rezusų beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

IntronA ir ribavirinas

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai. Ikiklinikiniai toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams rezultatai rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių naujagimių, gydytų ribavirinui, augimo sumažėjimą (jeigu IntronA skiriamas kartu su ribavirinui, žr. 5.3 skyrių Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio edetatas
Natrio chloridas
M-krezolis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

18 mėnesių.

Transportuojant visu tinkamumo laiko metu, tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas, kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

1 ml tirpalo, atitinkančio 10 milijonų TV, yra vienadoziame flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos) nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno).

Tiekiami tokie IntronA rinkiniai:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 1 injekcinis švirkštas (2 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas;
- pakuotė, kurioje yra 6 flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 2 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 2 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Pasirinkite tinkamą dozės formą ir stiprumą.

IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu injekciniu švirkštu iš flakono ištraukiama reikiama dozė.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam švirkštis IntronA“).

IntronA paruošimas intraveninei infuzijai: infuzija paruošiama prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija

natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kaip ir vartojant visus parenterinius vaistinius preparatus, prieš leidžiant IntronA injekcinį ar infuzinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 18 milijonų TV/3 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename injekcinio ar infuzinio tirpalo flakone, 3 ml tirpalo yra 18 milijonų TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Viename ml tirpalo yra 6 milijonai TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B

Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, gydymas, kai yra nustatyta hepatito B viruso replikacija (nustatoma hepatito B viruso DNR (HBV-DNR)) ir hepatito B antigenas (HBeAg), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C

Prieš pradėdant gydymą IntronA, reikia atsižvelgti į IntronA ir pegiliuoto interferono palyginamųjų klinikinių tyrimų rezultatus (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai

IntronA skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių aktyvumas nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra nustatoma hepatito C viruso RNR (HCV-RNR) (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, IntronA geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA ir ribavirino derinys yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos, kuriems nustatyta HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę nei kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Pacientų, sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija, gydymas.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Monoterapija

Suaugusiųjų, sergančių lėtine mielogenine leukemija, kai yra Filadelfijos chromosoma ar BCR/ABL translokacija, gydymas.

Klinikiniai duomenys rodo, kad daugumai gydytų pacientų pasiekiamas didysis arba mažasis hematologinis ir citogenetinis atsakas. Didysis citogenetinis atsakas apibrėžiamas kaip $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose, mažasis atsakas – $\geq 34 \%$, bet $< 90 \% \text{ Ph}^+$ ląstelių kaulų čiulpuose.

Kombinuotas gydymas

Alfa-2b-interferono ir citarabino (Ara-C) derinys, skiriamas pirmuosius 12 gydymo mėnesių, palyginti su alfa-2b-interferono monoterapija, reikšmingai padidino didžiojo citogenetinio atsako dažnį ir reikšmingai pailgino bendrą išgyvenamumą, įvertinus po trejų metų.

Dauginė mieloma

Palaikomajam gydymui, kai po pradinės indukcinės chemoterapijos pasiekta objektyvi remisija (mielomos baltymo kiekis sumažėjęs daugiau nei 50 %).

Turimi klinikiniai duomenys rodo, kad palaikomasis gydymas alfa-2b-interferonu pailgina plato fazę, tačiau poveikis bendram išgyvenamumui nėra galutinai įrodytas.

Folikulinė limfoma

Folikulinės limfomos, sukeliančios didelį navikinį krūvį organizmui, papildomas gydymas kartu su tinkama įvadine chemoterapija, pvz., pagal CHOP schemą. Didelis navikinis krūvis organizmui nustatomas, kai yra bent vienas iš šių požymių: didelis auglys ($> 7 \text{ cm}$), pažeistos trys ar daugiau limfmazgių grupės (kiekviena $> 3 \text{ cm}$), sisteminiai simptomai ($> 10 \% \text{ svorio netekimas}$, $\text{pireksija } > 38^\circ \text{C}$ ilgiau nei 8 dienas arba prakaitavimas naktį), splenomegalija už bambos, pagrindinių organų obstrukcijos ar suspaudimo sindromas, apimtos akiduobės ar epidurinis tarpas, serozinė eksudacija ar leukemija.

Karcinoidinis navikas

Karcinoidinių navikų, kai yra metastazių limfmazgiuose ar kepenyse ir „karcinoidinis sindromas“, gydymas.

Piktybinė melanoma

Pagalbinis gydymas, kai po sėkmingo chirurginio gydymo išlieka didelė sisteminio recidyvo rizika, pvz., kai yra pirminis ar recidyvinis (klinikinis ar pataloginis) limfmazgių pažeidimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Turi būti parinkta tinkama dozės forma ir stiprumas.

Jei vartojant IntronA bet kuriai indikacijai atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę pacientas nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą IntronA reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti pacientui pačiam švirkštis dozę po oda.

Lėtinis hepatitas B

Rekomenduojama dozė – 5 milijonai TV – 10 milijonų TV po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Visiems pacientams, jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, IntronA terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C

Suaugusieji

IntronA dozė – 3 milijonai TV švirkščiant po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA 3 milijonai TV/m² po oda skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozė dalinama į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Atkrytis (suaugusieji)

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu. Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai (suaugusieji)

IntronA veiksmingumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas IntronA turi būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

- IntronA kartu su ribavirinu

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikia pratęsti dar 6 mėnesius (t. y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatytas ištyrus mėginį prieš gydymą) ir yra didelė viremija prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir stabilus virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiems mėnesiams po gydymo nutraukimo).

- Vieno IntronA skyrimas

Optimali gydymo vien IntronA trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama nuo 12 iki 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien IntronA rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Negydyti pacientai (vaikai ir paaugliai)

IntronA derinio su ribavirinu veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- 1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai maža (neigiama prognostinė vertė 96 %). Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems IntronA / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ą savaitę HCV-RNR sumažėja $< 2 \log_{10}$, lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ą gydymo savaitę.
- 2 / 3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Rekomenduojama dozė – 2 milijonai TV/m² po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) neatsižvelgiant į tai, ar pacientui pašalinta blužnis, ar ne. Daugumai sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija vienas ar daugiau hematologinių rodiklių normalizuojasi per vieną-du gydymo IntronA mėnesius. Visiems trims hematologiniams rodikliams (granulocitų skaičiui, trombocitų skaičiui ir hemoglobino koncentracijai) pagerinti gali prireikti 6 ar daugiau mėnesių. Gydymas nutraukiamas tik tuo atveju, jei liga sparčiai progresuoja ar pacientas labai netoleruoja vaisto.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Rekomenduojama IntronA dozė – 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² po oda kasdien. Kai kuriems pacientams padėjo IntronA dozė 5 milijonai TV/m² kasdien po oda kartu su citarabinu (Ara-C) 20 mg/m², leidžiamu kasdien po oda 10 dienų per mėnesį (maksimali dienos dozė iki 40 mg). Kai leukocitų kiekis kontroliuojamas, hematologinei remisijai palaikyti skiriama maksimali toleruojama IntronA dozė (4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien).

Gydymą IntronA reikia nutraukti po 8-12 savaitių, jei nepasiekiamas bent jau dalinė hematologinė remisija ar kliniškai reikšminga citoredukcija.

Dauginė mieloma

Palaikomoji terapija

Pacientams, po pradinės indukcinės chemoterapijos esantiems plato fazėje (mielomos baltymo sumažėja daugiau nei 50 %), alfa-2b-interferonas gali būti skiriamas vienas, po oda, dozė – 3 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę (kas antrą dieną).

Folikulinė limfoma

Papildant chemoterapiją, galima skirti alfa-2b-interferoną po oda, dozė – 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) 18 mėnesių. Rekomenduojamos panašios į CHOP schemas, tačiau turimi tik gydymo CHVP (ciklofosfamido, doksorubicino, tenipozido ir prednizolono deriniu) klinikiniai duomenys.

Karcinoidinis navikas

Įprasta dozė – 5 milijonai TV (nuo 3 iki 9 milijonų TV) po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną). Jei liga labai pažengusi, galima skirti 5 milijonus TV kasdien. Chirurginių intervencijų metu ir po jų gydymą reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima tęsti tol, kol alfa-2b-interferonas pacientui veiksmingas.

Piktybinė melanoma

Indukciniam gydymui skiriamas alfa-2b-interferonas į veną, dozė - 20 milijonų TV/m² kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites; apskaičiuota alfa-2b-interferono dozė sumaišoma su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir sulašinama per 20 min. (žr. 6.6 skyrių). Palaikomajam gydymui rekomenduojama dozė – 10 milijonų TV/m² po oda tris dienas per savaitę (kas antrą dieną) 48 savaites.

Jei gydant alfa-2b-interferonu atsiranda sunkus šalutinis poveikis, ypač jei granulocitų sumažėja iki $< 500/\text{mm}^3$ arba alaninaminotransferazės/aspartataminotransferazės (ALT/AST) kiekis daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol šalutinis poveikis išnyks. Gydymą alfa-2b-interferonu tęsti sumažinus ankstesnę dozę 50 %. Jei pakoregavus dozę pacientas

vaisto vis tiek netoleruoja arba granulocitų sumažėja iki $< 250/\text{mm}^3$ arba ALT/AST kiekis daugiau kaip 10 kartų viršija viršutinę normos ribą, gydymą alfa-2b-interferonu reikia nutraukti.

Nors optimali (mažiausia) dozė, reikalinga geriausiam klinikiniam rezultatui pasiekti, yra nežinoma, pacientus būtina gydyti rekomenduojamomis dozėmis, mažinant dozes dėl toksiškumo, kaip nurodyta.

IntronA galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais injekciniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas stazinis širdies nepakankamumas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikio kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; pacientui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.
- IntronA vartoti kartu su telbivudinu.

Vaikai ir paaugliai

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS)

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti, buvo pastebėti kai kuriems pacientams IntronA terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Gydymo IntronA su ribavirinu metu ir 6 mėnesių laikotarpiu po gydymo savižudybės įsivaizdavimas bei bandymas nusižudyti tarp vaikų ir paauglių buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymą IntronA rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais.

Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t.t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradėdant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

Vaikų ir paauglių populiacija: augimas ir vystymasis (lėtinis hepatitas C)

Gydymo interferono (standartinio ir pegiliuoto) ir ribavirino deriniu kurso, trukusio iki 48 savaičių, metu 3-17 metų amžiaus pacientams dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartinio interferono ir ribavirino deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % vaikų (n = 20), nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus. Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių.

Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį lytiniam brendimui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant IntronA, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai, vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Nepageidaujamos reakcijos, įskaitant kraujo krešumo rodiklių laiko pailgėjimą ir kepenų anomalijas

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą IntronA. Kepenų ciroze sergantiems pacientams IntronA didina kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų.

Jei pailgeja lėtiniu hepatitu sergančio paciento kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jei, gydant IntronA, išsivysto paciento kepenų funkcijos sutrikimai, jis turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

Hipotenzija

Gydymo IntronA metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Tinkamos hidratacijos poreikis

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems pacientams, gydomiems IntronA, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Pireksija

Nors interferonu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia pireksija dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinės pireksijos priežasčių.

Pacientai, kuriems yra luošinančios būklės

IntronA reikia vartoti atsargiai, jei pacientų sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir pacientams, kurių kraujyje kresėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Plaučių būklės

Alfa-interferonu gydytiems pacientams (įskaitant gydytus IntronA) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems, kam pasireiškia pireksija, kosinties, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, pacientas turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas alfa-interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfa-interferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfa-interferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Nepageidaujamas poveikis akims

Po gydymo alfa-interferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltąjį eksudatą dėmes tinklainėje, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie gydant IntronA skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugniai ištyti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas IntronA gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jautrumo sumažėjimas, koma ir encefalopatija

Kai kuriems pacientams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles IntronA dozes labai retais atvejais atsiradavo traukuliai.

Pacientai, kuriems yra širdies sutrikimų

Gydant IntronA suaugę pacientai, sirgę staziniu širdies nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Pacientams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą IntronA gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Hipertrigliceridemija

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Pacientai, sergantys psoriaze ir sarkoidoze

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfa-interferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti IntronA tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Inkštų ir kepenų transplantato atmetimas

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfa-interferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Autoantikūnai ir autoimuniniai sutrikimai

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfa-interferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei pacientas linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje „Lėtinis hepatitas C“ ir „Monoterapija“ (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Kartu skiriama chemoterapija

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidu, doksorubicinu, tenipozidu) dėl vaistinių preparatų vartojimo kartu gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) ir tai gali kelti grėsmę gyvybei ar būti mirtina. Dažniausiai pasitaiko tokios mirtį galinčios sukelti būklės kaip mukozitas, viduriavimas, neutropenija, inkstų pakenkimas ir elektrolitų balanso sutrikimas. Dėl padidėjusios toksiškumo rizikos IntronA ir kartu vartojamų chemoterapinių vaistų dozės turi būti tiksliai parinktos (žr. 4.5 skyrių). Skiriant IntronA kartu su hidroksiurėja, odos vaskulitas gali pasireikšti dažniau ir sunkesne forma.

Lėtinis hepatitas C

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo pacientų) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija

Retais atvejais suaugusiems pacientams, gydytiems IntronA nuo lėtinio hepatito C, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius IntronA terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip IntronA gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant pacientų, sergančių hepatitu C, gydymą IntronA, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą IntronA galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo IntronA metu pacientui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai, gydymą IntronA galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą IntronA nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite „Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams“).

Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams

Apytiksliai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padaugėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti IntronA, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas, aptiktas šiuo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą IntronA. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, reikia įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija

Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu IntronA ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika.

HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vienu alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką.

Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)

Pacientams, kurie buvo koinfekuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktivacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktivacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradedant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia ištirti dėl hepatito B. Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vėmti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą IntronA bei sistemingo gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant hepatitą B ar C, patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą IntronA galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites turi būti atlikti šie kepenų funkcijos tyrimai – ALT, protrombino laiko, šarminės fosfatazės, albumino ir bilirubino.

Gydant piktybinę melanomą, kas savaitę indukciniame gydymo etape ir kas mėnesį palaikomojo etapo metu turi būti tiriama kepenų funkcija ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Poveikis vaisingumui

Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias IntronA medžiagas

3 ml šio vaistinio preparato yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su IntronA skirti atsargiai.

IntronA sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti IntronA su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistinius preparatus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant IntronA kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfa-interferonu gydytiems pacientams, įskaitant gydytus IntronA, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atskirais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidą, doksorubiciną, tenipozidą) gali padidėti toksiskumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS.

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusiu periferinės neuropatijos išsivystymo pavojumi. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Dar daugiau, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to IntronA kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Vaisingo amžiaus vyrams IntronA turi būti skiriamas atsargiai.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų. Turi būti imtasi ypatingų apsaugos nuo nėštumo priemonių, jei moterys ar jų partneriai vartoja IntronA ir ribavirino derinį. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 4 mėnesius po gydymo. Pacientai vyrai arba jų partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo (žr. ribavirino PCS).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims IntronA gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims.

Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydant IntronA jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, ir rekomenduoti vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant klinikinius tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo pireksija, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Pireksija ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Suaugusieji

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien IntronA arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo 3 mln. TV IntronA dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais pacientais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno IntronA arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni: Nedažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Bakterinė infekcija Pneumonija [§] , sepsis Hepatito B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas*, sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Žmogžudystės įsivaizdavimas, pakitęs mąstymas [§] , manija, bipoliniai sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Nedažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Periferinė neuropatija Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo eksudato dėmės tinklainėje [§] Serozinė tinklainės atšoka
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Perikarditas Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Stazinis širdies nepakankamumas, skystis perikardo ertmėje, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§] Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija [#]

Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, dispepsija Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, glositas, gingivitas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenu Periodonto sutrikimas (nepatikslintas), dantų sutrikimas (nepatikslintas) [§] , liežuvio pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksinis poveikis kepenims (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas <i>Stevens – Johnson</i> sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas skausmingas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenoreja, krūties skausmas, dismenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje*, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik IntronA

[§] Žr. 4.4 skyrių

Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“

Gydant vien IntronA, užregistruoti ir šio nepageidaujamo poveikio atvejai.

Hepatitu C sergantiems pacientams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą IntronA skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis IntronA dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, pireksijos, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, šaltkrėčio, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių pacientų tyrime. Skiriant gydymą didelėmis dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai

66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susijęs su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfa-interferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems pacientams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškimo atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Vartojant alfa-interferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičius, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, pancitopeniją. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems pacientams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Vaikų ir paauglių populiacija

Lėtinis hepatitas C - Gydymas deriniu su ribavirinu

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3-16 metų amžiaus), 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, nustatytų negausioje vaikų ir paauglių populiacijoje, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio procentilio sumažėjimu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno masės procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigus gydymą pabaigos (iki 5 metų). Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas, kuris nulėmė mažesnę kaip kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigus gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiaisiais (2,4 % ir 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos

($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose su vaikais ir paaugliais, gydytais IntronA ir ribavirino deriniu, labai dažnai ir dažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslingas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotiroidizmas [§] Hipertiroidizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latako sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Šnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims</u> : amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams</u> : sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atveju, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – alfa-2b-interferonas, ATC kodas – L03A B05.

IntronA yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas,

jo molekulinė masė – apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

IntronA aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba skatinamos įvairių sintetinių ar biologinių stimuliatorių. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas įvairių interferono molekulių rūšių. Išskirta per 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. IntronA priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezusų beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prisijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos – viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingąs metabolizmas. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B

Turimi klinikiniai duomenys apie pacientus, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas reikšmingas suaugusiųjų sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju hepatitu B. Veiksmingumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejai.

Lėtinis hepatitas C suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Gydymo IntronA vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranka pagrįstus III etapo klininius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys pacientai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas IntronA, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, veiksmingumas. Veiksmingumas buvo apibūdintas kaip stabilus virusinis atsakas praėjus

6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiems tyrimams buvo atrinkti pacientai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozė patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta IntronA dozė – 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų gydyti vienerius metus. Visi pacientai stebėti dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos siekiant nustatyti stabilų virusinį atsaką. Stabilus virusinio atsako duomenys pacientų grupėms, vienerius metus gydytoms IntronA – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys), pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu C sergančius, anksčiau IntronA negydytus pacientus, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino IntronA veiksmingumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į IntronA ir ribavirino derinį atsakas, palyginti su vien IntronA poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos IntronA + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų pacientų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose atsako laipsnis augo kartu su gydymo režimo laikymusi. Neatsižvelgiant į genotipą, pacientai, vartoję IntronA kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu atsako stabilumu praėjus 6 mėnesiams po 1 metus trukusio gydymo, nei pacientai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė. Stabilus virusinis atsakas vienerius metus vartojant IntronA kartu su ribavirinu pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %
1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems IntronA ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2

(P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo IntronA ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (100 µg arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS = 3 kartus per savaitę.

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal *Cochran-Mantel-Haenszel Chi square* testą.

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal *chi-square* testą.

c: < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d: < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60-75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Atkrytis

Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfa-interferonu gydytiems recidyviniais pacientams taikyta IntronA monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems pacientams IntronA terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo veiksmingumą palyginti su gydymu vien IntronA (48,6 % palyginti su 4,7 %). Į šį veiksmingumo padidėjimą įeina HCV išnykimas serume (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 071 pacientas, kurie ankstesniame tyrime buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 iš 492 asmenų, kuriuos gydant buvo pasiektas stabilus atsakas, tyrimo metu nustatytas atkrytis. *Kaplan-Meier* metodu 97 % visų pacientų nustatytas ilgesnis kaip 5 metų stabilus atsakas, esant 95 % pasikliautinajam intervalui (95 %, 99 %).

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Lėtinis hepatitas C vaikų ir paauglių populiacijoje

Buvo atlikti trys klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais; du tyrimai buvo atlikti naudojant standartinį interferoną bei ribaviriną, o viename tyrime buvo naudojami pegiliuotas inteferonas bei ribavirinas. Pacientams, kuriems buvo skiriamas IntronA kartu su ribavirinu, buvo mažiau tikėtina, kad pasireiškė atsakas į gydymą nei pacientams, kuriems buvo skiriamas pegiliuotas alfa-2b-interferonas kartu su ribavirinu.

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, kuriems aptinkama HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tyrimais pagrįstu atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu), buvo įtraukti į du daugiacentrius tyrimus ir gavo IntronA po 3 milijonus TV/m² tris kartus per savaitę ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų. 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	IntronA 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

^a Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti standartiniu interferonu daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilus virusinis atsakas (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientų, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, klinikiniams rezultatams. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) tiriamųjų 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Klinikinių tyrimų, atliktų skiriant pegiliuotą alfa-2b-interferoną kartu su ribavirinu, rezultatai Daugiacentrio klinikinio tyrimo metu, 3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo gydomi 60 mikrogramų/m² alfa-2b-peginterferonu kartu su ribavirinu 15 mg/kg per parą kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, ir esama nepageidaujamų reakcijų tikimybės, alfa-2b-peginterferono ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis šiai populiacijai turi būti atidžiai įvertintas (žr. alfa-2b-peginterferono bei ribavirino PCS 4.4 skyrių). Tyrimo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Stabilus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi asmenys n= 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	
3 ^c genotipas	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius asmenų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius asmenų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml), buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml), buvo gydyti 48 savaites.

5.2 Farmakokinetinės savybės

IntronA farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius leidžiant jiems vienkartinę 5 milijonų TV/m² ir 10 milijonų TV dozes po oda, 5 milijonų TV/m² dozė – į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume suleidus po oda ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo pasiekta praėjus nuo trijų iki 12 valandų po mažesnės dozės injekcijų, o sušvirkštus didesnę dozė – po šešių-aštuonių valandų. Interferono injekcijų eliminacijos pusperiodžiai buvo atitinkamai maždaug dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir švirkščiant vaistus po oda, ir į raumenis biologinis vaisto prieinamumas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135 TV/ml – 273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistinė preparatą po oda ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Eliminacijos pusperiodis buvo apie dvi valandas.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais, interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad jį būtų galima aptikti.

„Schering-Plough“ kontroliuotų klinikinių tyrimų metu IntronA gydytų pacientų kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių faktorių. Tokie faktoriai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių faktorių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems pacientams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems pacientams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su atsaku į gydymą pradžioje ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiems hepatitu atsako sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

Vaikų ir paauglių populiacija

7 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir IntronA injekcijų kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. IntronA ir ribavirino (normaliomis dozėmis) farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

7 lentelė. IntronA ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametrų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	IntronA 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tiriamasis klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirinui; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) IntronA

Pateikimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino pateikimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *Cynomolgus* genties beždžionėms 20 × 10⁶ TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100 × 10⁶ TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rezusų beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonų TV/kg, 15 milijonų TV/kg ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rezusų beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

IntronA ir ribavirinas

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai. Ikiklinikiniai toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams rezultatai rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių naujagimių, gydytų ribavirinu, augimo sumažėjimą (jeigu IntronA skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 5.3 skyrių Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio edetatas
Natrio chloridas
M-krezolis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Po pirmojo atidarymo: cheminis ir fizinis stabilumas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka 28 dienas.

Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius preparatas gali būti laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas. Jeigu laikymo trukmė ir sąlygos kitos – atsakomybė tenka vartotojui.

Transportuojant visu tinkamumo laiko metu, tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas, kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

3 ml tirpalo, atitinkančio 18 milijonų TV, yra daugiadoziame flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos) nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno).

Tiekiami tokie IntronA rinkiniai:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Pasirinkite tinkamą dozės formą ir stiprumą.

IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu injekciniu švirkštu iš flakono ištraukiama reikiama dozė.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam švirkštis IntronA“).

IntronA paruošimas intraveninei infuzijai: infuzija paruošiama prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kaip ir vartojant visus parenterinius vaistinius preparatus, prieš leidžiant IntronA injekcinį ar infuzinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. kovo 9 d.
Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename injekcinio ar infuzinio tirpalo flakone, 2,5 ml tirpalo yra 25 milijonai TV rekombinantinio alfa-2b-interferono, gaunamo rDNR technologijos pagalba iš *E. coli*.

Viename ml tirpalo yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lėtinis hepatitas B

Suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, gydymas, kai yra nustatyta hepatito B viruso replikacija (nustatoma hepatito B viruso DNR (HBV-DNR)) ir hepatito B antigenas (HBeAg), padidėjęs alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas ir histologiškai patvirtintas aktyvus kepenų uždegimas ir (arba) fibrozė.

Lėtinis hepatitas C

Prieš pradėdant gydymą IntronA, reikia atsižvelgti į IntronA ir pegiliuoto interferono palyginamųjų klinikinių tyrimų rezultatus (žr. 5.1 skyrių).

Suaugę pacientai

IntronA skiriamas gydyti suaugusiuosius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kai yra padidėjęs transaminazių aktyvumas nesant kepenų dekomensacijos ir kai yra nustatoma hepatito C viruso RNR (HCV-RNR) (žr. 4.4 skyrių).

Esant šiai indikacijai, IntronA geriausia vartoti kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA ir ribavirino derinys yra skiriamas gydyti 3 metų ir vyresnius vaikus bei paauglius, sergančius lėtiniu hepatitu C, kurie anksčiau negydyti, be kepenų dekomensacijos, kuriems nustatyta HCV-RNR.

Sprendžiant neatidėti gydymo iki pilnametystės, svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę nei kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Sprendimą gydyti reikia priimti išanalizuojant kiekvieną ligos atvejį atskirai (žr. 4.4 skyrių).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Pacientų, sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija, gydymas.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Monoterapija

Suaugusiųjų, sergančių lėtine mielogenine leukemija, kai yra Filadelfijos chromosoma ar BCR/ABL translokacija, gydymas.

Klinikiniai duomenys rodo, kad daugumai gydytų pacientų pasiekiamas didysis arba mažasis hematologinis ir citogenetinis atsakas. Didysis citogenetinis atsakas apibrėžiamas kaip $< 34 \% \text{ Ph}^+$ leukeminių ląstelių kaulų čiulpuose, mažasis atsakas – $\geq 34 \%$, bet $< 90 \% \text{ Ph}^+$ ląstelių kaulų čiulpuose.

Kombinuotas gydymas

Alfa-2b-interferono ir citarabino (Ara-C) derinys, skiriamas pirmuosius 12 gydymo mėnesių, palyginti su alfa-2b-interferono monoterapija, reikšmingai padidino didžiojo citogenetinio atsako dažnį ir reikšmingai pailgino bendrą išgyvenamumą, įvertinus po trejų metų.

Dauginė mieloma

Palaikomajam gydymui, kai po pradinės indukcinės chemoterapijos pasiekta objektyvi remisija (mielomos baltymo kiekis sumažėjęs daugiau nei 50 %).

Turimi klinikiniai duomenys rodo, kad palaikomasis gydymas alfa-2b-interferonu pailgina plato fazę, tačiau poveikis bendram išgyvenamumui nėra galutinai įrodytas.

Folikulinė limfoma

Folikulinės limfomos, sukeliančios didelį navikinį krūvį organizmui, papildomas gydymas kartu su tinkama įvadine chemoterapija, pvz., pagal CHOP schemą. Didelis navikinis krūvis organizmui nustatomas, kai yra bent vienas iš šių požymių: didelis auglys ($> 7 \text{ cm}$), pažeistos trys ar daugiau limfmazgių grupės (kiekviena $> 3 \text{ cm}$), sisteminiai simptomai ($> 10 \% \text{ svorio netekimas}$, $\text{pireksija } > 38^\circ \text{C}$ ilgiau nei 8 dienas arba prakaitavimas naktį), splenomegalija už bambos, pagrindinių organų obstrukcijos ar suspaudimo sindromas, apimtos akiduobės ar epidurinis tarpas, serozinė eksudacija ar leukemija.

Karcinoidinis navikas

Karcinoidinių navikų, kai yra metastazių limfmazgiuose ar kepenyse ir „karcinoidinis sindromas“, gydymas.

Piktybinė melanoma

Pagalbinis gydymas, kai po sėkmingo chirurginio gydymo išlieka didelė sisteminio recidyvo rizika, pvz., kai yra pirminis ar recidyvinis (klinikinis ar pataloginis) limfmazgių pažeidimas.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi skirti gydytojas, turintis tos ligos gydymo patirties.

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Turi būti parinkta tinkama dozės forma ir stiprumas.

Jei vartojant IntronA bet kuriai indikacijai atsiranda nepageidaujamos organizmo reakcijos, dozę reikia koreguoti arba gydymą laikinai nutraukti, kol nepageidaujamos reakcijos išnyks. Jei reikiamai pakoregavus dozę pacientas nuolat ar pakartotinai netoleruoja gydymo arba liga progresuoja, gydymą IntronA reikia nutraukti. Paskyręs vaistą palaikomosiomis dozėmis, gydytojas gali leisti pacientui pačiam švirkštis dozę po oda.

Lėtinis hepatitas B

Rekomenduojama dozė – 5 milijonai TV – 10 milijonų TV po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) nuo 4 iki 6 mėnesių.

Skirtą dozę reikia sumažinti 50 %, jei atsiranda hematologinių sutrikimų (baltieji kraujo kūneliai $< 1\,500/\text{mm}^3$, granulocitai $< 1\,000/\text{mm}^3$, trombocitai $< 100\,000/\text{mm}^3$). Gydymą reikia nutraukti atsiradus sunkiai leukopenijai ($< 1\,200/\text{mm}^3$), sunkiai neutropenijai ($< 750/\text{mm}^3$) ar sunkiai trombocitopenijai ($< 70\,000/\text{mm}^3$).

Visiems pacientams, jei po 3-4 mėnesių gydymo (vartojus maksimalią toleruojamą dozę) HBV-DNR serumo mėginio rezultatai nepagerėja, IntronA terapiją reikia nutraukti.

Lėtinis hepatitas C

Suaugusieji

IntronA dozė – 3 milijonai TV švirkščiant po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) suaugusiems pacientams, skiriant vieną ar kartu su ribavirinu.

3 metų ir vyresni vaikai bei paaugliai

IntronA 3 milijonai TV/m² po oda skiriama tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) derinyje su ribavirino kapsulėmis ar geriamuoju tirpalu, vartojamais kasdien su maistu, paros dozė dalinama į dvi (rytinę ir vakarinę).

(Žiūrėkite ribavirino kapsulių preparato charakteristikų santrauką ir dozės modifikavimo rekomendacijas gydymui naudojant derinį. Apie pacientus vaikus, kurių kūno masė yra $< 47\text{ kg}$ ar kurie negali praryti kapsulių, žiūrėkite ribavirino geriamojo tirpalo preparato charakteristikų santrauką).

Atkrytis (suaugusieji)

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu. Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 6 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų 6 mėnesius.

Negydyti pacientai (suaugusieji)

IntronA veiksmingumas padidėja vartojant kartu su ribavirinu. Vienas IntronA turi būti skiriamas daugiausia ribavirino netoleravimo ar kontraindikacijos ribavirinui atveju.

- IntronA kartu su ribavirinu

Remiantis klinikinių tyrimų rezultatais, apimančiais 12 mėnesių gydymo laikotarpį, rekomenduojama, kad kombinuota IntronA ir ribavirino terapija truktų ne trumpiau nei 6 mėnesius.

Gydymą reikia pratęsti dar 6 mėnesius (t.y., iš viso 12 mėnesių), jei 6-tą mėnesį paciento HCV-RNR testas neigiamas, paciento virusinis genotipas 1 (nustatytas ištyrus mėginį prieš gydymą) ir yra didelė viremija prieš gydymą.

Pratęsiant gydymą iki 12 mėnesių reikia atsižvelgti ir į kitus neigiamus prognozuojamus veiksnus (amžius > 40 metų, vyriška lytis, tiltinė fibrozė).

Klinikinių tyrimų metu pacientai, kuriems po 6 mėnesių gydymo neatsirado virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos), nebuvo nustatytas ir stabilus virusinis atsakas (HCV-RNR žemiau apatinės nustatymo ribos praėjus šešiems mėnesiams po gydymo nutraukimo).

- Vieno IntronA skyrimas

Optimali gydymo vien IntronA trukmė dar nenustatyta, tačiau rekomenduojama nuo 12 iki 18 mėnesių trukmės terapija.

Gydyti vien IntronA rekomenduojama mažiausiai 3-4 mėnesius ir tada atlikti HCV-RNR testą. Gydymą galima tęsti tiems pacientams, kurių HCV-RNR testas neigiamas.

Negydyti pacientai (vaikai ir paaugliai)

IntronA derinio su ribavirinu veiksmingumas ir saugumas buvo tirtas vaikams ir paaugliams, kurie anksčiau nebuvo gydyti nuo lėtinio hepatito C.

Gydymo trukmė vaikams ir paaugliams

- 1 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra vieneri metai. Pacientų, kurie nepasiekia virusinio atsako po 12 gydymo savaitių, tikimybė pasiekti stabilų virusinį atsaką yra labai maža (neigiama prognozinė vertė 96 %). Todėl rekomenduojama, kad vaikams ir paaugliams, gydomiems IntronA / ribavirino deriniu, gydymas būtų nutrauktas, jeigu 12-ą savaitę HCV-RNR sumažėja $< 2 \log_{10}$, lyginant su buvusiu prieš pradedant gydymą, arba jeigu HCV-RNR aptinkamas 24-ą gydymo savaitę.
- 2 / 3 genotipas. Rekomenduojama gydymo trukmė yra 24 savaitės.

Plaukuotųjų ląstelių leukemija

Rekomenduojama dozė – 2 milijonai TV/m² po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną) neatsižvelgiant į tai, ar pacientui pašalinta blužnis, ar ne. Daugumai sergančių plaukuotųjų ląstelių leukemija vienas ar daugiau hematologinių rodiklių normalizuojasi per vieną-du gydymo IntronA mėnesius. Visiems trims hematologiniams rodikliams (granulocitų skaičiui, trombocitų skaičiui ir hemoglobino koncentracijai) pagerinti gali prireikti 6 ar daugiau mėnesių. Gydymas nutraukiamas tik tuo atveju, jei liga sparčiai progresuoja ar pacientas labai netoleruoja vaisto.

Lėtinė mielogeninė leukemija

Rekomenduojama IntronA dozė – 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² po oda kasdien. Kai kuriems pacientams padėjo IntronA dozė 5 milijonai TV/m² kasdien po oda kartu su citarabinu (Ara-C) 20 mg/m², leidžiamu kasdien po oda 10 dienų per mėnesį (maksimali dienos dozė iki 40 mg). Kai leukocitų kiekis kontroliuojamas, hematologinei remisijai palaikyti skiriama maksimali toleruojama IntronA dozė (4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien).

Gydymą IntronA reikia nutraukti po 8-12 savaitių, jei nepasiekama bent jau dalinė hematologinė remisija ar kliniškai reikšminga citoredukcija.

Dauginė mieloma

Palaikomoji terapija

Pacientams, po pradinės indukcinės chemoterapijos esantiems plato fazėje (mielomos baltymo sumažėja daugiau nei 50 %), alfa-2b-interferonas gali būti skiriamas vienas, po oda, dozė – 3 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę (kas antrą dieną).

Folikulinė limfoma

Papildant chemoterapiją, galima skirti alfa-2b-interferoną po oda, dozė – 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) 18 mėnesių. Rekomenduojamos panašios į CHOP schemas, tačiau turimi tik gydymo CHVP (ciklofosfamido, doksorubicino, tenipozido ir prednizolono deriniu) klinikiniai duomenys.

Karcinoidinis navikas

Įprasta dozė – 5 milijonai TV (nuo 3 iki 9 milijonų TV) po oda tris kartus per savaitę (kas antrą dieną). Jei liga labai pažengusi, galima skirti 5 milijonus TV kasdien. Chirurginių intervencijų metu ir po jų gydymą reikia laikinai nutraukti. Gydymą galima tęsti tol, kol alfa-2b-interferonas pacientui veiksmingas.

Piktybinė melanoma

Indukciniam gydymui skiriamas alfa-2b-interferonas į veną, dozė - 20 milijonų TV/m² kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites; apskaičiuota alfa-2b-interferono dozė sumaišoma su natrio chlorido 9 mg/ml (0,9 %) injekciniu tirpalu ir sulašinama per 20 min. (žr. 6.6 skyrių). Palaikomajam gydymui rekomenduojama dozė – 10 milijonų TV/m² po oda tris dienas per savaitę (kas antrą dieną) 48 savaites.

Jei gydant alfa-2b-interferonu atsiranda sunkus šalutinis poveikis, ypač jei granulocitų sumažėja iki $< 500/\text{mm}^3$ arba alaninaminotransferazės/aspartataminotransferazės (ALT/AST) kiekis daugiau kaip 5 kartus viršija viršutinę normos ribą, gydymą reikia laikinai nutraukti, kol šalutinis poveikis išnyks. Gydymą alfa-2b-interferonu tęsti sumažinus ankstesnę dozę 50 %. Jei pakoregavus dozę pacientas

vaisto vis tiek netoleruoja arba granulocitų sumažėja iki $< 250/\text{mm}^3$ arba ALT/AST kiekis daugiau kaip 10 kartų viršija viršutinę normos ribą, gydymą alfa-2b-interferonu reikia nutraukti.

Nors optimali (mažiausia) dozė, reikalinga geriausiam klinikiniam rezultatui pasiekti, yra nežinoma, pacientus būtina gydyti rekomenduojamomis dozėmis, mažinant dozes dėl toksiškumo, kaip nurodyta.

IntronA galima švirkšti stikliniais ar plastikiniais vienkartiniais injekciniais švirkštais.

4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Anamnezėje esanti sunki širdies liga, pvz., nekontroliuojamas stazinis širdies nepakankamumas, neseniai buvęs miokardo infarktas, sunkūs aritminiai sutrikimai.
- Sunkūs inkstų ar kepenų veiklos sutrikimai, taip pat ir tie, kuriuos sukėlė metastazės.
- Epilepsija ir (ar) sutrikusi centrinės nervų sistemos (CNS) veikla (žr. 4.4 skyrių).
- Lėtinis hepatitas ir dekompensuota kepenų cirozė.
- Lėtinis hepatitas, kai pacientas gydomas ar neseniai gydytas imunitetą slopinančiais preparatais, išskyrus trumpalaikio kortikosteroidų vartojimo nutraukimą.
- Autoimuninis hepatitas arba autoimuninės ligos anamnezė; pacientui, kuriam persodintas organas ir imuninė sistema nuslopinta.
- Jau esanti skydliaukės liga, nebent jei ją galima kontroliuoti įprastu gydymu.
- IntronA vartoti kartu su telbivudinu.

Vaikai ir paaugliai

- esama arba anamnezėje nurodyta sunki psichikos būklė, ypač sunki depresija, mintys apie savižudybę arba mėginimas žudyti.

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Psichika ir centrinė nervų sistema (CNS)

Sunkūs CNS sutrikimai, būtent depresija, mintys apie savižudybę ir bandymas nusižudyti, buvo pastebėti kai kuriems pacientams IntronA terapijos metu, ir netgi nutraukus gydymą, daugiausia per 6 mėnesių laikotarpį po gydymo. Gydymo IntronA su ribavirinu metu ir 6 mėnesių laikotarpiu po gydymo savižudybės įsivaizdavimas bei bandymas nusižudyti tarp vaikų ir paauglių buvo pastebėti dažniau lyginant su suaugusiais pacientais (2,4 % ir 1 %). Taip pat kaip ir suaugusiems, vaikams ir paaugliams buvo pastebėti kiti psichiatriniai šalutiniai reiškiniai (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas). Pastebėta, kad pacientams, gydytiems alfa-interferonu, pasireiškė ir kitokių poveikio CNS padarinių, įskaitant agresyvų elgesį (kartais nukreiptą prieš kitus, pvz., mintis apie žmogžudystę), bipolinius sutrikimus, maniją, suglumimą ir pakitusį mąstymą. Pacientus reikia atidžiai stebėti dėl bet kokių psichikos sutrikimo požymių ir simptomų. Jei tokie simptomai pasireiškia, medikamentą skiriantis gydytojas turi įvertinti šių nepageidaujamų poveikių galimą sunkumą bei nuspręsti dėl jų atitinkamo terapinio gydymo poreikio. Jeigu psichiatriniai simptomai išlieka arba pablogėja, arba atsiranda minčių apie savižudybę ar žmogžudystę, gydymą IntronA rekomenduojama nutraukti bei stebėti pacientą, tinkamai gydant psichikos sutrikimus.

Pacientai su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle.

Jei yra manoma, kad alfa-2b-interferoną būtina skirti suaugusiems pacientams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle, jį reikia paskirti tik po to, kai paciento psichinė būklė yra individualiai tinkamai ištirta bei kontroliuojama medikamentais.

Vaikams ir paaugliams su esama ar anamnezėje nurodyta sunkia psichikos būkle alfa-2b-interferoną skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Įvairias medžiagas vartojantys ar jomis piktnaudžiaujantys pacientai.

HCV užsikrėtusiems pacientams, turintiems įvairių medžiagų (alkoholio, kanapių ir t. t.) vartojimo sutrikimų, gydymo alfa interferonu metu psichikos sutrikimų atsiradimo ar esančių psichikos sutrikimų paūmėjimo pavojus yra padidėjęs. Nusprendus, kad tokius pacientus gydyti alfa interferonu yra būtina, reikia kruopščiai įvertinti esančias psichikos ligas ir kitų medžiagų vartojimo galimybę bei tai atitinkamai suvaldyti prieš pradedant gydymą. Jei būtina, pacientų būklės įvertinimui, gydymui ir stebėsenai vertėtų pasitelkti kitų sričių, įskaitant psichikos sveikatos ar priklausomybių gydymo, specialistus. Gydymo metu ir vėliau, baigus gydymą, pacientus reikia kruopščiai stebėti. Kad nepasikartotų ar nepasireikštų psichikos sutrikimai ar piktnaudžiavimas įvairiomis medžiagomis, rekomenduojama taikyti ankstyvąją intervenciją.

Vaikų ir paauglių populiacija: augimas ir vystymasis (lėtinis hepatitas C)

Gydymo interferono (standartinio ir pegiliuoto) ir ribavirino deriniu kurso, trukusio iki 48 savaičių, metu 3-17 metų amžiaus pacientams dažnai buvo stebimas kūno masės sumažėjimas ir augimo slopinimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Ilgesnės trukmės vaikų gydymo standartinio interferono ir ribavirino deriniu duomenys rodo žymų augimo sulėtėjimą (> 15 procentilių ūgio procentilio sumažėjimas, lyginant su buvusiu gydymo pradžioje) 21 % vaikų (n = 20), nors gydymas jau buvo baigtas daugiau nei prieš 5 metus. Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių.

Naudos ir rizikos vertinimas vaikams kiekvienu atveju

Laukiamą gydymo naudą reikia atidžiai palyginti su saugumo duomenimis, gautais klinikinių tyrimų metu stebint vaikus ir paauglius (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- Svarbu atsižvelgti, kad gydymas deriniu sukėlė augimo slopinimą, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus.
- Ši rizika turi būti įvertinta atsižvelgiant į vaiko ligos charakteristikas, tokias kaip akivaizdus ligos progresavimas (pastebima fibrozė), gretutinės ligos, kurios gali neigiamai paveikti ligos progresavimą (tokios kaip ŽIV koinfekcija), taip pat atsaką pranašaujančius rodiklius (HCV genotipas ir viremija).

Kai tik įmanoma, vaikas turi būti gydomas praėjus brendimo augimo proveržiui tam, kad būtų sumažinta augimo slopinimo rizika. Nėra duomenų apie ilgalaikį poveikį lytiniam brendimui.

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Gydant IntronA, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos alfa-2b-interferonui (pvz., dilgėlinė, angioedema, bronchospazmai, anafilaksija) pastebimos retai. Atsiradus tokiai reakcijai, vaisto vartojimą reikia nutraukti ir tuoj pat paskirti reikiamą gydymą. Dėl praeinančių išbėrimų gydymo nutraukti nereikia.

Nepageidaujamos reakcijos, įskaitant kraujo krešumo rodiklių laiko pailgėjimą ir kepenų anomalijas

Dėl vidutinio ar sunkaus šalutinio poveikio gali tekti koreguoti dozę, o kartais ir nutraukti gydymą IntronA. Kepenų ciroze sergantiems pacientams IntronA didina kepenų dekomensacijos ir mirties pavojų.

Jei pailgeja lėtiniu hepatitu sergančio paciento kraujo krešumo laiko rodikliai (tai gali reikšti kepenų dekomensaciją), gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jei, gydant IntronA, išsivysto paciento kepenų funkcijos sutrikimai, jis turi būti atidžiai stebimas ir, jei požymiai ir simptomai stiprėja, gydymas turi būti nutrauktas.

Reikia atidžiai stebėti kepenų ciroze sergančių pacientų kepenų fermentų aktyvumą bei kepenų funkciją.

Hipotenzija

Gydymo IntronA metu ir iki dviejų dienų po jo gali atsirasti hipotenzija, reikalaujanti palaikomojo gydymo.

Tinkamos hidratacijos poreikis

Kadangi hipotenzija gali išsivystyti dėl skysčių netekimo, visiems pacientams, gydomiems IntronA, reikia skirti daugiau skysčių. Gali tekti atstatyti prarastą skysčių kiekį.

Pireksija

Nors interferonu gydomiems pacientams dažnai pasireiškia pireksija dėl į gripą panašaus sindromo, vis dėl to būtina įsitikinti, ar nėra kitų nuolatinės pireksijos priežasčių.

Pacientai, kuriems yra luošinančios būklės

IntronA reikia vartoti atsargiai, jei pacientų sveikata susilpnėjusi dėl kitų sutrikimų – plaučių ligų (pvz., lėtinės obstrukcinės plaučių ligos) ar cukrinio diabeto su polinkiu į ketoacidozę. Atsarga būtina ir pacientams, kurių kraujyje kresėjimas sutrikęs (tromboflebitas, plaučių embolija) arba yra sunki mielosupresija.

Plaučių būklės

Alfa-interferonu gydytiems pacientams (įskaitant gydytus IntronA) retai pasitaikė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija (ir mirties atvejai). Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.5 skyrių). Visiems, kam pasireiškia pireksija, kosinties, sunkiau kvėpuojantiems ar besiskundžiantiems kitais kvėpavimo sistemos organų sutrikimais, reikia atlikti krūtinės rentgenogramą. Jei krūtinės rentgenogramoje matyti plaučių infiltratai arba yra kvėpavimo funkcijos sutrikimų, pacientas turi būti atidžiai stebimas ir, jei reikia, gydymas alfa-interferonu nutraukiamas. Nors minėtos ligos dažniau pasitaiko alfa-interferonu gydant lėtinį hepatitą C, jų pasitaikė šiuo preparatu gydant ir onkologines ligas. Šalutinis poveikis kvėpavimo sistemai turėtų praeiti, jei alfa-interferono vartojimas tuoj pat nutraukiamas ir skiriami kortikosteroidai.

Nepageidaujamas poveikis akims

Po gydymo alfa-interferonu retais atvejais atsiranda šalutinis poveikis regėjimo sistemai (žr. 4.8 skyrių), įskaitant tinklainės kraujosruvas, baltąjį eksudatą dėmes tinklainėje, serozinę tinklainės atšoką ir tinklainės arterijos ar venos obstrukciją. Visiems pacientams reikėtų atlikti bazinį akių ištyrimą. Visiems, kurie gydant IntronA skundžiasi regėjimo aštrumo, akipločio ar kitais regos sutrikimais, reikia nedelsiant nuodugnai ištyti akis. Periodiškas akių ištyrimas ypač rekomenduojamas IntronA gydomiems pacientams, turintiems sutrikimų, kuriuos galima sieti su retinopatija, pvz., sergantiems cukriniu diabetu ar hipertenzija. Jei pacientui išsivysto naujų ar pasunkėja esami regos sutrikimai, gydymą IntronA reikia nutraukti.

Jautrumo sumažėjimas, koma ir encefalopatija

Kai kuriems pacientams, paprastai vyresnio amžiaus ir gydytiems didelėmis dozėmis, atsirado sunkesnių jautrumo sutrikimų ir koma, įskaitant encefalopatijos atvejus. Nors šis poveikis paprastai grįžtamas, kai kuriems pacientams iki visiško atsistatymo prireikė trijų savaičių. Vartojant dideles IntronA dozes labai retais atvejais atsiradavo traukuliai.

Pacientai, kuriems yra širdies sutrikimų

Gydant IntronA suaugę pacientai, sirgę staziniu širdies nepakankamumu, miokardo infarktu ir (ar) sirgę ar sergantys širdies aritmija, turi būti atidžiai stebimi. Pacientams, sergantiems širdies ligomis ir (ar) labai progresavusiu vėžiu, prieš gydymą ir gydymo metu reikia atlikti elektrokardiogramą. Širdies aritmija (dažniausiai supraventrikulinė) paprastai išgydoma įprasta terapija, tačiau gydymą IntronA gali tekti nutraukti. Duomenų apie pacientus vaikus ir paauglius, sirgusius širdies ligomis, nėra.

Hipertrigliceridemija

Yra buvę hipertrigliceridemijos atvejų, taip pat hipertrigliceridemijos pasunkėjimo atvejų, kai kurie iš jų sunkūs. Todėl rekomenduojama stebėti lipidų kiekį.

Pacientai, sergantys psoriaze ir sarkoidoze

Kadangi yra užregistruota atvejų, kai alfa-interferonas pasunkina žvynelinę ligą ir sarkoidozę; sergančius šiomis ligomis pacientus rekomenduojama gydyti IntronA tik tada, jei galima nauda pateisina galimą riziką.

Inkštų ir kepenų transplantato atmetimas

Išankstiniai duomenys rodo, kad gydymas alfa-interferonu gali būti siejamas su padidėjusiu persodinto inksto atmetimo dažniu. Taip pat pranešta ir apie persodintų kepenų atmetimą.

Autoantikūnai ir autoimuniniai sutrikimai

Užregistruota atvejų, kai, gydant alfa-interferonu, susidarė autoantikūnai ir atsirado autoimuninių sutrikimų. Jei pacientas linkęs sirgti autoimuninėmis ligomis, rizika gali padidėti. Pacientus, turinčius autoimuninių sutrikimų požymių ar simptomų, reikia kruopščiai įvertinti ir dar kartą įvertinti tolesnio gydymo interferonu naudą ir riziką (žr. t. p. 4.4 skyriuje „Lėtinis hepatitas C“ ir „Monoterapija“ (skydliaukės anomalijos) ir 4.8 skyrių).

Interferonu gydomiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, užregistruota *Vogt-Koyanagi-Harada* (VKH) sindromo atsiradimo atvejų. Šis sindromas pasireiškia granuliominiu uždegiminiu sutrikimu, pažeidžiančiu akis, klausos sistemą, smegenų dangalą ir odą. Įtarus VKH, antivirusinį gydymą reikia nutraukti ir apsvarstyti gydymo kortikosteroidais reikalingumą (žr. 4.8 skyrių).

Kartu skiriama chemoterapija

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidu, doksorubicinu, tenipozidu) dėl vaistinių preparatų vartojimo kartu gali padidėti toksiškumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) ir tai gali kelti grėsmę gyvybei ar būti mirtina. Dažniausiai pasitaiko tokios mirtį galinčios sukelti būklės kaip mukozitas, viduriavimas, neutropenija, inkstų pakenkimas ir elektrolitų balanso sutrikimas. Dėl padidėjusios toksiškumo rizikos IntronA ir kartu vartojamų chemoterapinių vaistų dozės turi būti tiksliai parinktos (žr. 4.5 skyrių). Skiriant IntronA kartu su hidroksiurėja, odos vaskulitas gali pasireikšti dažniau ir sunkesne forma.

Lėtinis hepatitas C

Kombinuota terapija kartu su ribavirinu

Jei lėtiniu hepatitu C sergantį ligonį numatoma gydyti IntronA ir ribavirinu, žr. t. p. ribavirino PCS.

Visiems pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, prieš įtraukiant į tyrimą buvo atlikta kepenų biopsija, tačiau kai kuriais atvejais (t. y., 2 ir 3 genotipo pacientų) gydymas galimas ir be histologinio patvirtinimo. Ar reikalinga kepenų biopsija prieš pradedant gydymą, reikėtų nuspręsti remiantis šiuolaikinėmis gydymo rekomendacijomis.

Monoterapija

Retais atvejais suaugusiems pacientams, gydytiems IntronA nuo lėtinio hepatito C, išsivystė skydliaukės anomalijos – hipotirodizmas arba hipertirodizmas. Atliekant klinikinius IntronA terapijos tyrimus skydliaukės anomalijos išsivystė 2,8 % pacientų. Anomalijos kontroliuotos įprastais skydliaukės disfunkcijos gydymo metodais. Mechanizmas, kaip IntronA gali pakeisti skydliaukės būklę, nežinomas. Prieš pradedant pacientų, sergančių hepatitu C, gydymą IntronA, reikia nustatyti skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH) kiekį kraujo serume. Visus tuo metu nustatytus skydliaukės sutrikimus reikia gydyti įprastais gydymo metodais. Gydymą IntronA galima pradėti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Jei gydymo IntronA metu pacientui išsivysto simptomai, būdingi galimai skydliaukės disfunkcijai, reikia patikrinti TSH lygį. Esant skydliaukės disfunkcijai, gydymą IntronA galima tęsti, jei vaistais galima palaikyti normalų TSH lygį. Gydymą IntronA nutraukus, skydliaukės funkcijos sutrikimai, atsiradę gydymo metu, neatsistato (žiūrėkite „Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams“).

Papildomas skydliaukės veiklos stebėjimas vaikams ir paaugliams

Apytiksliai 12 % vaikų, gydytų alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu, padaugėjo skydliaukę stimuliuojančio hormono (TSH). Kitiems 4 % buvo laikinas sumažėjimas (žemiau apatinės normos ribos). Prieš pradedant gydyti IntronA, būtina nustatyti TSH reikšmę, ir bet koks skydliaukės sutrikimas, aptiktas šiuo metu, turi būti gydomas įprastu būdu. Jei vaistais TSH įmanoma palaikyti normos ribose, galima pradėti gydymą IntronA. Gydant alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, buvo pastebėta skydliaukės disfunkcija. Jei yra nustatoma nenormali skydliaukės veikla, reikia įvertinti paciento skydliaukės būklę ir paskirti kliniškai tinkamą gydymą. Pacientus vaikus ir paauglius dėl skydliaukės disfunkcijos reikia kontroliuoti (pvz., tirti TSH) kas 3 mėnesius.

Mišri HCV ir ŽIV infekcija

Pacientams, sergantiems hepatitu C ir ŽIV bei gydomiems aktyviuoju anti-retrovirusinės terapijos metodu (AART), gali kilti pieno rūgšties acidozės atsiradimo rizika. Papildyti AART terapiją gydymu IntronA ir ribavirinu reikia labai atsargiai (žr. ribavirino PCS). Pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, gali būti padidėjusi anemijos išsivystymo rizika.

HCV ir kartu ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems išsivysčiusi cirozė ir kurie gydomi AART metodu, gali būti padidėjusi kepenų dekomensacijos ir mirties rizika. Gydymo papildymas vienu alfa-interferonu arba alfa-interferonu kartu su ribavirinu gali padidinti šiai pacientų grupei kylančią riziką.

Mišri HCV ir HBV infekcija (koinfekcija)

Pacientams, kurie buvo koinfekuoti hepatito B ir C virusais bei gydomi interferonu, pranešta apie hepatito B reaktyvacijos atvejus (kai kurių pasekmės buvo sunkios). Turimais duomenimis tokios reaktyvacijos dažnis yra mažas.

Prieš pradedant interferonu gydyti hepatitą C, visus pacientus reikia ištirti dėl hepatito B. Pacientus, infekuotus ir hepatito B ir C virusais, būtina stebėti ir gydyti laikantis galiojančių klinikinių rekomendacijų.

Dantų ir periodonto sutrikimai

Dantų ir periodonto sutrikimai, kurių pasekoje gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Pacientai turi kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to kai kurie pacientai gali vėmti. Jei ši reakcija įvyksta, pacientams reikia patarti po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Laboratoriniai tyrimai

Prieš gydymą IntronA bei sistemingo gydymo metu visiems pacientams reikia periodiškai atlikti įprastus hematologinius ir biocheminius tyrimus (bendras kraujo kūnelių skaičius ir jų pasiskirstymas, trombocitų skaičius, elektrolitų, kepenų fermentų, kraujo serumo baltymų, serumo bilirubino ir serumo kreatinino koncentracija).

Gydant hepatitą B ar C, patariama 1, 2, 4, 8, 12, 16 savaitę ir po to kas antrą mėnesį iki gydymo pabaigos atlikti tyrimus. Jei ALT koncentracija palyginti su pradine padidėja 2 kartus ar daugiau, gydymą IntronA galima tęsti, nebent atsirastų kepenų nepakankamumo požymių. Kol ALT koncentracija padidėjusi, kas dvi savaites turi būti atlikti šie kepenų funkcijos tyrimai – ALT, protrombino laiko, šarminės fosfatazės, albumino ir bilirubino.

Gydant piktybinę melanomą, kas savaitę indukciniame gydymo etape ir kas mėnesį palaikomojo etapo metu turi būti tiriama kepenų funkcija ir baltųjų kraujo kūnelių kiekis.

Poveikis vaisingumui

Interferonas gali pakenkti vaisingumui (žr. 4.6 ir 5.3 skyrius).

Svarbi informacija apie kai kurias sudedamąsias IntronA medžiagas

2,5 ml šio vaistinio preparato yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Narkotikus, hipnotikus ir raminamuosius vaistus kartu su IntronA skirti atsargiai.

IntronA sąveika su kitais vaistiniais preparatais nėra gerai ištirta. Atsargiai skirti IntronA su kitais vaistais, galinčiais sukelti mielosupresiją.

Interferonas gali paveikti oksidacinį metabolizmą. Į tai reikia atsižvelgti kartu skiriant vaistinius preparatus, pasižyminčius tuo pačiu metabolizmu, tokius kaip ksantinų dariniai teofilinas ar aminofilinas. Gydant IntronA kartu su ksantinų dariniais reikia stebėti teofilino koncentraciją kraujo serume ir prireikus koreguoti jų dozę.

Alfa-interferonu gydytiems pacientams, įskaitant gydytus IntronA, retais atvejais išsivystė plaučių infiltratai, pneumonitas ir pneumonija, atskirais atvejais galintys sukelti mirtį. Etiologija nenustatyta. Pastebėta, kad šie simptomai dažnesni, kai su alfa-interferonu vartojamas kinų žolinis preparatas shosaikoto (žr. 4.4 skyrių).

Skiriant IntronA kartu su kitais chemoterapiniais preparatais (pvz., Ara-C, ciklofosfamidą, doksorubiciną, tenipozidą) gali padidėti toksiskumo rizika (toksinis poveikis sunkesnis ir ilgesnis) (žr. 4.4 skyrių).

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, žr. ribavirino PCS.

Klinikinis tyrimas, kuriame buvo tirtas telbivudino 600 mg per parą dozės ir pegiliuoto interferono alfa-2a 180 mikrogramų vieną kartą per savaitę po oda vartojamos dozės derinys, parodė, kad šis derinys yra susijęs su padidėjusiu periferinės neuropatijos išsivystymo pavojumi. Šių reiškinių atsiradimo mechanizmas nėra žinomas (žr. telbivudino PCS 4.3, 4.4 ir 4.5 skyrius). Dar daugiau, telbivudino ir interferono derinio saugumas ir veiksmingumas gydant lėtinį hepatitą B nebuvo įrodytas. Dėl to IntronA kartu su telbivudinu skirti draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu. Moterims, gydytoms žmogaus leukocitų interferonu, nustatyta sumažėjusi estradiolio ir progesterono koncentracija kraujo serume.

Vaisingo amžiaus vyrams IntronA turi būti skiriamas atsargiai.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirinas, vartojamas nėštumo metu, sukelia sunkių apsigimimų. Turi būti imtasi ypatingų apsaugos nuo nėštumo priemonių, jei moterys ar jų partneriai vartoja IntronA ir ribavirino derinį. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 4 mėnesius po gydymo. Pacientai vyrai arba jų partnerės turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir paskui bent 7 mėnesius po gydymo (žr. ribavirino PCS).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie alfa-2b-interferono vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims IntronA gali būti skiriamas tik tuo atveju, jei galima nauda pateisina galimą pavojų vaisiui.

Gydymas deriniu su ribavirinu

Ribavirino negalima vartoti nėščioms moterims.

Žindymas

Nežinoma, ar šio vaistinio preparato sudedamosios dalys išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimo šalutinio poveikio žindomiems kūdikiams, prieš pradedant gydymą, žindymą reikia nutraukti.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Pacientus reikia informuoti, kad gydant IntronA jie gali jausti nuovargį, mieguistumą ar konfūziją, ir rekomenduoti vengti vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Jei pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu C, kartu su IntronA skiriamas ribavirinas, apie nepageidaujamą ribavirino poveikį žiūrėkite ribavirino PCS.

Atliekant klinikinius tyrimus įvairių ligų gydymo įvairiomis dozėmis metu (nuo 6 mln. TV/m² per savaitę gydant plaukuotųjų ląstelių leukemiją iki 100 mln. TV/m² per savaitę gydant melanomą), dažniausiai pastebėtas nepageidaujamas poveikis buvo pireksija, nuovargis, galvos ir raumenų skausmai. Pireksija ir nuovargis dažnai praeidavo per 72 valandas po gydymo pertraukimo ar nutraukimo.

Suaugusieji

Atliekant klinikinius tyrimus su sergančiais hepatitu C, vienerius metus buvo skiriamas vien IntronA arba kartu su ribavirinu. Visi šiuose tyrimuose dalyvavę pacientai vartojo 3 mln. TV IntronA dozę tris kartus per savaitę. **1 lentelėje** pateikiamas nepageidaujamo poveikio (susijusio su gydymu) dažnis, nustatytas klinikinių tyrimų su vienerius metus vartojusiais vaisto anksčiau negydytais pacientais metu. Poveikio sunkumas – dažniausiai nuo silpno iki vidutinio. **1 lentelėje** išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnos (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$); retos (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$); labai retos ($< 1/10\,000$); dažnis nežinomas. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Klinikiniuose tyrimuose arba po vaistinio preparato esant rinkoje pastebėtos vieno IntronA arba kartu su ribavirinu sukeltos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni: Nedažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Faringitas*, virusinė infekcija* Bronchitas, sinusitas, <i>herpes simplex</i> infekcija (atspari), rinitas Bakterinė infekcija Pneumonija [§] , sepsis Hepatito B reaktyvacija (HCV ir HBV koinfekuotiems pacientams)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Leukopenija Trombocitopenija, limfadenopatija, limfopenija Aplastinė anemija Eritropoezės ląstelių aplazija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, trombozinė trombocitopeninė purpura
Imuninės sistemos sutrikimai[§] Labai reti: Dažnis nežinomas:	Sarkoidozė, sarkoidozės paūmėjimas Sisteminė raudonoji vilkligė, vaskulitas, reumatoidinis artritas (naujas arba pasunkėjęs), <i>Vogt-Koyanagi-Harada</i> sindromas, ūmios padidėjusio jautrumo reakcijos, tarp jų dilgėlinė, angioedema, bronchospazmas, anafilaksija [§]
Endokrininiai sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipotiroidizmas [§] , hipertiroidizmas [§] Diabetas, pasunkėjęs diabetas

Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Anoreksija Hipokalcemija, dehidratacija, hiperurikemija, troškulys Hiperglikemija, hipertrigliceridemija [§] , padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Depresija, nemiga, nerimas, emocinis labilumas*, sujaudinimas, nervingumas Sumišimas, miego sutrikimas, sumažėjęs libido Mintys apie savižudybę Savižudybė, bandymas nusižudyti, agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus), psichozė, įskaitant haliucinacijas Žmogžudystės įsivaizdavimas, pakitęs mąstymas [§] , manija, bipoliniai sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni: Nedažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Svaigulys, galvos skausmas, koncentracijos sutrikimas, burnos džiūvimas Drebulys, parestezija, hipoestezija, migrena, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, mieguistumas, pakitęs skonio pojūtis Periferinė neuropatija Galvos smegenų kraujosruva, galvos smegenų išemija, traukuliai, sąmonės sutrikimas, encefalopatija Mononeuropatijos, koma [§]
Akių sutrikimai Labai dažni: Dažni: Reti: Dažnis nežinomas:	Neryškus matymas Konjunktyvitas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas, akių skausmas Tinklainės hemoragijos [§] , retinopatijos (įskaitant makulos edemą), tinklainės arterijų ar venų obstrukcija [§] , regos nervo uždegimas, papiloedema, regėjimo aštrumo arba regėjimo lauko sumažėjimas, baltojo eksudato dėmės tinklainėje [§] Serozinė tinklainės atšoka
Ausų ir labirintų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Galvos sukimasis, spengimas ausyse Klausos praradimas, klausos sutrikimas
Širdies sutrikimai Dažni: Nedažni: Reti: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Stiprus bei greitas širdies plakimas, tachikardija Perikarditas Kardiomiopatija Miokardo infarktas, širdies išemija Stazinis širdies nepakankamumas, skystis perikardo ertmėje, aritmija
Kraujagyslių sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hipertenzija Periferinė išemija, hipotenzija [§]
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Dusulys*, kosulys* Kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimas, užgulusi nosis, rinorėja, neproduktyvus kosulys Plaučių infiltratai [§] , pneumonitas [§] Plaučių fibrozė, plautinė arterinė hipertenzija [#]

Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti: Dažnis nežinomas:	Pykinimas/vėmimas, pilvo skausmas, viduriavimas, stomatitas, dispepsija Opinis stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, glositas, gingivitas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai Pankreatitas, išeminis kolitas, opinis kolitas, kraujavimas iš dantenu Periodonto sutrikimas (nepatikslintas), dantų sutrikimas (nepatikslintas) [§] , liežuvio pigmentacija
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Hepatomegalija Toksinis poveikis kepenims (įskaitant atvejus, pasibaigusius mirtimi)
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Alopecija, niežulys*, sausa oda*, bėrimas*, padidėjęs prakaitavimas Psoriazė (nauja ar pasunkėjusi) [§] , makulopapulinis bėrimas, eriteminis bėrimas, egzema, eritema, odos sutrikimas Stevens – Johnson sindromas, toksinė epidermio nekrolizė, daugiaformė eritema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas Artritas Rabdomiolizė, raumenų uždegimas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni: Labai reti:	Dažnas skausmingas šlapinimasis Inkstų funkcijos nepakankamumas, susilpnėjusi inkstų funkcija, nefrozinis sindromas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	Amenoreja, krūties skausmas, dismenoreja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni: Labai reti:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcijos injekcijos vietoje*, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , astenija, dirglumas, skausmas krūtinėje, bendras negalavimas Skausmas injekcijos vietoje Injekcijos vietos nekrozė, veido edema
Tyrimai Labai dažni:	Kūno masės sumažėjimas

* Šis nepageidaujamas poveikis dažniausiai pasireiškia vartojant tik IntronA

[§] Žr. 4.4 skyrių

Interferono preparatų klasės ženklą žr. toliau skyriuje „Plautinė arterinė hipertenzija“

Gydant vien IntronA, užregistruoti ir šio nepageidaujamo poveikio atvejai.

Hepatitu C sergantiems pacientams nustatyti nepageidaujamo poveikio atvejai atitinka nepageidaujamą poveikį, nustatytą IntronA skiriant kitoms ligoms gydyti; kai kurie atvejai dažnesni ir manoma, kad tai susiję su doze. Pvz., atlikus melanomos pagalbinio gydymo didelėmis IntronA dozėmis tyrimą, nustatyta, kad nuovargio, pireksijos, mialgijos, neutropenijos ir anemijos, anoreksijos, pykinimo ir vėmimo, viduriavimo, šaltkrėčio, gripo simptomų, depresijos, plikimo, pakitusio skonio ir svaigulio atvejai buvo dažnesni nei hepatitu C sergančių pacientų tyrime. Skiriant gydymą didelėmis

dozėmis didėjo poveikio sunkumas (pagal PSO klasifikaciją, 3 ir 4 sunkumo laipsniai atitinkamai 66 % ir 14 % pacientų) palyginti su mažesnių dozių paprastai sukeliamu silpnu ar vidutiniu poveikiu. Nepageidaujamas poveikis paprastai reguliuojamas koreguojant dozę.

Nepageidaujamas poveikis širdies ir kraujagyslių sistemai (ŠKS), pirmiausia aritmija, dažniausiai buvo susijęs su jau anksčiau buvusia ŠKS liga ir anksčiau vartotais kardiotoksiniais preparatais (žr. 4.4 skyrių). Kardiomiopatija, kuri gali būti grįžtama nutraukus alfa-interferono vartojimą, anksčiau širdies ligomis nesirgusiems pacientams pasitaikė retai (žr. 4.4 skyrių).

Plautinės arterinės hipertenzijos (PAH) atvejų nustatyta vartojant preparatų, kurių sudėtyje yra interferono alfa, visų pirma pacientams, kurių ligos istorijoje buvo PAH rizikos veiksnių (pvz., portinė hipertenzija, ŽIV infekcija, cirozė). Šio nepageidaujamo reiškinių atvejų nustatyta įvairiais laiko momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo interferonu alfa pradžios.

Vartojant alfa-interferoną nustatyta įvairių autoimuninių ir su imunine sistema susijusių sutrikimų, įskaitant skydliaukės sutrikimus, sisteminę raudonąją vilkligę, reumatoidinį artritą (naują ar pasunkėjusį), idiopatinę ir trombozinę trombocitopeninę purpurą, vaskulitą, neuropatijas, įskaitant mononeuropatijas (žr. t. p. 4.4 skyrių).

Kliniškai reikšmingi laboratorinių tyrimų rezultatų pakitimai dažniausiai pasitaikė gydant didesnėmis nei 10 milijonų TV per dieną dozėmis, įskaitant granulocitų ir leukocitų skaičiaus, hemoglobino koncentracijos ir trombocitų skaičiaus sumažėjimą; šarminės fosfatazės, LDH, kraujo serumo kreatinino ir serumo šlapalo azoto koncentracijos padidėjimą. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, pancitopeniją. Serumo ALT/AST (SGPT/SGOT) padidėjimas kai kuriems ne hepatitu sergantiems pacientams traktuotas kaip nukrypimas nuo normos, o kai kuriems sergantiems hepatitu B jis sutapo su viruso DNRp išnykimu.

Vaikų ir paauglių populiacija

Lėtinis hepatitas C – gydymas deriniu su ribavirinu

Atliekant klinikinius tyrimus su 118 pacientų vaikų ir paauglių (3-16 metų amžiaus), 6 % nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reakcijų. Nors bendra nepageidaujamų reakcijų, nustatytų negausioje vaikų ir paauglių populiacijoje, tendencija buvo panaši į pastebėtą suaugusiems pacientams, gydymo metu vaikams ir paaugliams buvo pastebėtas būdingas susirūpinimą keliantis augimo slopinimas, pasireiškiantis ūgio procentilio sumažėjimu (vidutinis procentilio sumažėjimas 9 procentiliais) ir kūno masės procentilio sumažėjimu (vidutinis sumažėjimas 13 procentilių). Pabaigus gydymą, 5 metų trukmės stebėjimo laikotarpiu vaikų ūgio vidurkis buvo 44-as procentilis, kuris buvo žemiau už normatyvinės populiacijos vidurkį ir mažiau už vidutinį ūgį gydymo pradžioje (48-as procentilis). Dvidešimt (21 %) iš 97 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 15 procentilių, tarp jų 10 iš 20 vaikų augimo sulėtėjimas buvo > 30 procentilių nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos (iki 5 metų). Yra žinomas 14 iš minėtų vaikų galutinis ūgis suaugus bei nustatyta, kad praėjus nuo 10 iki 12 metų po gydymo pabaigos 12 vaikų ūgis išliko žemesnis > 15 procentilių. Iki 48 savaičių trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu buvo pastebėtas augimo slopinimas, kuris nulėmė mažesnę kai kurių pacientų galutinį ūgį suaugus. Ypač vidutinio ūgio procentilio sumažėjimas nuo gydymo pradžios iki ilgalaikio stebėjimo pabaigos gydymą pabaigos buvo gerai pastebimas vaikams iki brendimo amžiaus (žr. 4.4 skyrių).

Gydymo metu ir 6 mėnesius po gydymo vaikams ir paaugliams, lyginant su suaugusiais (2,4 % ir 1 %), pranešimų apie minčių apie savižudybę atsiradimą ar bandymus žudyti buvo daugiau. Vaikams ir paaugliams, kaip ir suaugusiems pacientams, pasireiškė kitų nepageidaujamų psichikos reakcijų (pvz., depresija, emocinis labilumas ir mieguistumas) (žr. 4.4 skyrių). Be to, dažniau nei suaugusiems pacientams, vaikams ir paaugliams pasireiškė sutrikimai injekcijos vietoje, pireksija, anoreksija, vėmimas ir emocinis labilumas. 30 % pacientų reikėjo keisti dozę, dažniausiai dėl anemijos ir neutropenijos.

2 lentelėje išvardytos nepageidaujamos reakcijos yra pagrįstos dviejų daugiacentrių klinikinių tyrimų su vaikais ir paaugliais metu sukaupta patirtimi. Nepageidaujamos reakcijos yra suskirstytos pagal organų sistemų klases ir dažnį, naudojant tokias dažnio kategorijas: labai dažnos ($\geq 1/10$); dažnos

($\geq 1/100$, $< 1/10$). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

2 lentelė. Klinikiniuose tyimuose su vaikais ir paaugliais, gydytais IntronA ir ribavirino deriniu, labai dažnai ir dažnai pastebėtos nepageidaujamos reakcijos	
Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos
Infekcijos ir infestacijos Labai dažni: Dažni:	Virusinė infekcija, faringitas Grybelinė infekcija, bakterinė infekcija, plaučių infekcija, vidurinės ausies uždegimas, danties pūlinys, <i>Herpes simplex</i> , šlapimo takų infekcija, vaginitas, gastroenteritas
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai) Dažni:	Navikas (nepatikslingas)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anemija, neutropenija Trombocitopenija, limfadenopatija
Endokrininiai sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Hipotirodizmas [§] Hipertirodizmas [§] , virilizmas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Anoreksija Hipertrigliceridemija [§] , hiperurikemija, padidėjęs apetitas
Psichikos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Depresija, emocinis labilumas, nemiga Mintys apie savižudybę, agresyvi reakcija, sumišimas, elgesio sutrikimas, sujaudinimas, somnambulizmas, nerimas, nervingumas, miego sutrikimas, nenormalūs sapnai, apatija
Nervų sistemos sutrikimai[§] Labai dažni: Dažni:	Galvos skausmas, svaigulys Hiperkinezija, tremoras, disfonija, parestезija, hipoestезija, hiperestезija, koncentracijos sutrikimas, mieguistumas
Akių sutrikimai Dažni:	Konjunktyvitas, akių skausmas, pakitęs matymas, ašarų liaukų sutrikimas
Kraujagyslių sutrikimai Dažni:	Kraujo priplūdimas į veidą ir kaklą, blyškumas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai Dažni:	Dusulys, tachipnėja, kraujavimas iš nosies, kosulys, nosies užgulimas, nosies dirginimas, rinorėja, čiaudulys
Virškinimo trakto sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Viduriavimas, vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas Burnos išopėjimas, opinis stomatitas, stomatitas, skausmas dešiniame viršutiniame pilvo kvadrante, nevirškinimas, liežuvio uždegimas, gastroezofaginis refluksas, tiesiosios žarnos sutrikimas, virškinimo trakto sutrikimas, vidurių užkietėjimas, laisvi viduriai, danties skausmas, danties sutrikimas

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai Dažni:	Pakitusi kepenų funkcija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai Labai dažni: Dažni:	Alopecija, bėrimas Padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, makulopapulinis bėrimas, egzema, spuogai, odos sutrikimas, nagų sutrikimas, odos spalvos pakitimas, niežulys, sausa oda, eritema, kraujosruva, padidėjęs prakaitavimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai Labai dažni:	Šnarių skausmas, raumenų skausmas, skeleto raumenų skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai Dažni:	Enurezė, skausmingas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai Dažni:	<u>Moterims</u> : amenorėja, menoragija, mėnesinių sutrikimas, makšties sutrikimas <u>Vyrams</u> : sėklidžių skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai Labai dažni: Dažni:	Uždegimas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje, nuovargis, sustingimas, pireksija [§] , į gripą panašūs simptomai [§] , bendras negalavimas, dirglumas Skausmas krūtinėje, astenija, edema, skausmas injekcijos vietoje
Tyrimai Labai dažni:	Augimo sulėtėjimas (mažesnis ūgis ir (arba) kūno masė amžiaus grupei) [§]
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos Dažni:	Odos įplyšimas

[§] Žr. 4.4 skyrių

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavimo atvejų, kurie sukeltų ryškias kliniškes reakcijas, nepastebėta. Tačiau, kaip ir kiekvienos farmakologiškai aktyvios medžiagos perdozavimo atveju, rekomenduojamas simptominis gydymas, dažnas gyvybei svarbių požymių tikrinimas ir atidus stebėjimas.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – alfa-2b-interferonas, ATC kodas – L03A B05.

IntronA yra sterilus ir stabilus labai išgryninto alfa-2b-interferono preparatas, pagamintas naudojant DNR rekombinacijos metodus. Rekombinantinis alfa-2b-interferonas yra vandenyje tirpus baltymas,

jo molekulinė masė – apie 19 300 daltonų. Šis baltymas gaunamas iš *E. coli* klono, į kurį genų inžinerijos būdu įkeltas plazmidžių hibridas, nešantis žmogaus leukocitų alfa-2b-interferono geną.

IntronA aktyvumas matuojamas TV. 1 mg rekombinantinio alfa-2b-interferono atitinka $2,6 \times 10^8$ TV. Tarptautiniai vienetai nustatomi lyginant rekombinantinio alfa-2b-interferono aktyvumą su žmogaus leukocitų interferono preparato tarptautiniu etalonu, nustatytu Pasaulinės sveikatos organizacijos.

Interferonai yra mažų baltymų molekulių, kurių molekulinis svoris nuo 15 000 iki 21 000 daltonų, šeima. Ląstelės juos gamina ir sekretuoja reaguodamos į viruso infekciją arba skatinamos įvairių sintetinių ar biologinių stimuliatorių. Skiriamos trys stambios interferonų klasės: alfa, beta ir gama, bet jos nėra vienalytės, jose gali būti keletas įvairių interferono molekulių rūšių. Išskirta per 14 genetiškai skirtingų žmogaus alfa-interferonų. IntronA priskiriamas rekombinantiniams alfa-2b-interferonams.

Interferonai veikia prisijungdami prie specifinių ląstelės paviršiaus membranos receptorių. Nustatyta, kad žmogaus interferono receptoriai, pvz., išskirti iš žmogaus limfoblastoidinių (Daudi) ląstelių, yra labai asimetriški baltymai. Jie sugeba atskirti žmogaus, bet ne pelių interferonus ir tai leidžia manyti, kad jie specifiški rūšiai. Kitų interferonų tyrimai rodo specifiškumą rūšiai. Tačiau kai kurios beždžionių rūšys, pvz., rezusų beždžionės, pasiduoda farmakodinaminiam stimuliavimui paveikus žmogaus 1 tipo interferonais.

Keleto tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad, prisijungęs prie ląstelės membranos, interferonas sukelia daugelį nuoseklių ląstelės viduje vykstančių procesų, įskaitant kai kurių fermentų indukciją. Manoma, kad būtent dėl šio proceso, bent jau iš dalies, vyksta įvairios ląstelės atsako į interferoną reakcijos – viruso replikacijos infekuotose ląstelėse inhibicija, ląstelės dauginimosi slopinimas ir tokia imunomoduliacinė veikla, kaip kad makrofagų fagocitozės aktyvinimas, limfocitų specifinio citotoksiškumo „ląstelėms taikiniams“ didinimas. Bet kuris iš šių veiksnių arba jie visi gali prisidėti prie interferono gydomojo poveikio.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas ne tik slopina ląstelių augimą tiek žmogaus, tiek gyvūnų ląstelių kultūrų sistemose, o taip pat sąlygoja atmetimo reakciją persodinus žmogaus auglį gyvūnui. *In vitro* įrodytas žymus imunomoduliacinis poveikis.

Rekombinantinis alfa-2b-interferonas taip pat slopina viruso replikaciją *in vitro* ir *in vivo*. Nors tikslus rekombinantinio alfa-2b-interferono poveikio virusams mechanizmas nežinomas, manoma, kad jis pakeičia ląstelės šeiminingąs metabolizmas. Tai slopina viruso replikaciją, o jei replikacija įvyksta, nauji virionai negali išeiti iš ląstelės.

Lėtinis hepatitas B

Turimi klinikiniai duomenys apie pacientus, vartojusius alfa-2b-interferoną nuo 4 iki 6 mėnesių, rodo, kad gydymas išnaikina HBV-DNR serume. Nustatytas histologinės kepenų būklės pagerėjimas. Nustatytas reikšmingas suaugusiųjų sergamumo ir mirtingumo lygio sumažėjimas išnykus HBeAg ir HBV-DNR.

Alfa-2b-interferonas (6 milijonai TV/m² tris kartus per savaitę 6 mėnesius) buvo skirtas vaikams, sergantiems lėtiniu aktyviuoju hepatitu B. Veiksmingumo negalima įrodyti dėl metodologinių trūkumų. Be to, sulėtėjo alfa-2b-interferonu gydytų vaikų augimas, pasitaikė depresijos atvejų.

Lėtinis hepatitas C suaugusiems pacientams

Suaugusių pacientų, vartojančių interferono derinį su ribavirinu, pasiektas stabilus atsako dažnis yra 47 %. Geresnis veiksmingumas gaunamas derinant pegiliuotą interferoną su ribavirinu (stabilus atsako dažnis 61 % pasiektas klinikinėje studijoje su anksčiau negydytais pacientais, kai ribavirino dozė > 10,6 mg/kg, $p < 0,01$).

Gydymo IntronA vienu ar kartu su ribavirinu poveikis buvo tirtas atliekant 4 atsitiktinę atranka pagrįstus III etapo klinikinius tyrimus, kuriuose dalyvavo 2 552 lėtiniu hepatitu C sergantys pacientai, pirmą kartą gydomi interferonu. Tyrimų metu lygintas IntronA, vartojamo vieno arba kartu su ribavirinu, veiksmingumas. Veiksmingumas buvo apibūdintas kaip stabilus virusinis atsakas praėjus

6 mėnesiams po gydymo pabaigos. Šiems tyrimams buvo atrinkti pacientai, kuriems lėtinio hepatito C diagnozė patvirtinta teigiamu HCV-RNR polimerazės grandininės reakcijos testu (PGR) (> 100 kopijų/ml), kepenų biopsija, patvirtinančia histologinę lėtinio hepatito diagnozę nesant kitos lėtinio hepatito priežasties, ir ALT nukrypimu nuo normos kraujo serume.

Skirta IntronA dozė – 3 milijonai TV tris kartus per savaitę, vartojant vieną arba kartu su ribavirinu. Dauguma šiuose klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų gydyti vienerius metus. Visi pacientai stebėti dar 6 mėnesius po gydymo pabaigos siekiant nustatyti stabilų virusinį atsaką. Stabilus virusinio atsako duomenys pacientų grupėms, vienerius metus gydytoms IntronA – vienu ar kartu su ribavirinu (dviejų tyrimų duomenys), pateikti **3 lentelėje**.

Gydant lėtiniu hepatitu C sergančius, anksčiau IntronA negydytus pacientus, jo skyrimas kartu su ribavirinu padidino IntronA veiksmingumą mažiausiai du kartus. Žinoma, kad HCV genotipas ir bazinė viremija yra prognoziniai veiksniai, veikiantys atsako rodiklius. Geresnis reagavimas į IntronA ir ribavirino derinį atsakas, palyginti su vien IntronA poveikiu, išlieka visuose pogrupiuose. Santykinė kombinuotos IntronA + ribavirino terapijos nauda ypač reikšminga sunkiausiai gydomų pacientų pogrupyje (1 genotipas ir didelė viremija) (**3 lentelė**).

Šiuose tyrimuose atsako laipsnis augo kartu su gydymo režimo laikymusi. Neatsižvelgiant į genotipą, pacientai, vartoję IntronA kartu su ribavirinu ir gavę ≥ 80 % gydymo, pasižymėjo didesniu atsako stabilumu praėjus 6 mėnesiams po 1 metus trukusio gydymo, nei pacientai, gavę < 80 % gydymo (56 % palyginti su 32 % tyrime C/I98-580).

3 lentelė. Stabilus virusinis atsakas vienerius metus vartojant IntronA kartu su ribavirinu pagal genotipą ir viremiją			
HCV genotipas	I N = 503 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C95-132/I95-143	I/R N = 505 C/I98-580
Visi genotipai	16 %	41 %	47 %
1 genotipas	9 %	29 %	33 %
1 genotipas ≤ 2 milijonai kopijų/ml	25 %	33 %	45 %
1 genotipas > 2 milijonai kopijų/ml	3 %	27 %	29 %
2/3 genotipas	31 %	65 %	79 %

I IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę)

I/R IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) + ribavirinas (1 000/1 200 mg per dieną)

HCV ir ŽIV infekuoti pacientai

Atlikti du tyrimai su pacientais, infekuotais ŽIV ir HCV. Apibendrinus duomenis, abiejuose tyrimuose pacientams, vartojusiems IntronA ir ribaviriną, atsako į gydymą tikimybė buvo mažesnė nei pacientams, vartojusiems pegiliuotą alfa-2b-interferoną ir ribaviriną. Abiejų šių tyrimų metu atsako į gydymą duomenys pateikti **4 lentelėje**. Tyrimas 1 (RIBAVIC; P01017) buvo atsitiktinių imčių, daugiacentris, jame dalyvavo 412 anksčiau negydytų lėtiniu hepatitu C sergančių suaugusių žmonių, infekuotų ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (1,5 mikrogramo/kg kūno svorio per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg per parą). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius. Tyrimas 2

(P02080) buvo atsitiktinių imčių, vienacentris, jame dalyvavo 95 anksčiau negydyti lėtiniu hepatitu C sergantys suaugusieji, infekuoti ŽIV. Pacientai atsitiktinių imčių būdu buvo suskirstyti į dvi grupes: vienos grupės tiriamieji buvo gydomi pegiliuotu alfa-2b-interferonu (100 mikrogramų arba 150 mikrogramų per savaitę, atsižvelgiant į kūno svorį) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą atsižvelgiant į kūno svorį), kitos grupės – IntronA (3 milijonai TV tris kartus per savaitę) ir kartu ribavirinu (800 mg – 1 200 mg per parą, atsižvelgiant į kūno svorį). Tiriamieji buvo gydomi 48 savaites ir stebimi 6 mėnesius, išskyrus 2 arba 3 genotipo HCV infekuotus pacientus, kurių organizme viremija buvo < 800 000 TV/ml (Amplicor). Jie buvo gydomi 24 savaites ir stebimi 6 mėnesius.

4 lentelė. HCV ir ŽIV infekuotų pacientų stabilus virusinis atsakas, priklausomai nuo genotipo, po gydymo IntronA ir ribavirinu, lyginant su atsaku po gydymo pegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu						
	Tyrimas 1¹			Tyrimas 2²		
	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (1,5 µg/kg per savaitę) + ribavirinas (800 mg)	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg)	p reikšmė ^a	pegiliuotas alfa-2b-interferonas (100 µg arba 150 ^c µg per savaitę) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	IntronA (3 MTV TKS) + ribavirinas (800 mg – 1 200 mg) ^d	p reikšmė ^b
Visiems	27 % (56/205)	20 % (41/205)	0,047	44 % (23/52)	21 % (9/43)	0,017
Genotipas 1, 4	17 % (21/125)	6 % (8/129)	0,006	38 % (12/32)	7 % (2/27)	0,007
Genotipas 2, 3	44 % (35/80)	43 % (33/76)	0,88	53 % (10/19)	47 % (7/15)	0,730

MTV = milijonas tarptautinių vienetų; TKS = 3 kartus per savaitę.

a: p reikšmė, apskaičiuota pagal Cochran-Mantel-Haenszel Chi square testą.

b: p reikšmė, apskaičiuota pagal chi-square testą.

c: < 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 100 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono, ≥ 75 kg sveriantys pacientai vartojo po 150 µg per savaitę pegiliuoto alfa-2b-interferono.

d: < 60 kg sveriantys pacientai vartojo po 800 mg ribavirino, 60-75 kg sveriantys pacientai – po 1 000 mg, > 75 kg sveriantys pacientai – po 1 200 mg.

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

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

Atkrytis

Dviejų klinikinių tyrimų metu 345 alfa-interferonu gydytiems recidyviniams pacientams taikyta IntronA monoterapija arba kombinuota terapija su ribavirinu. Šiems pacientams IntronA terapijos papildymas ribavirinu net 10 kartų padidino lėtinio hepatito C gydymo veiksmingumą palyginti su gydymu vien IntronA (48,6 % palyginti su 4,7 %). Į šį veiksmingumo padidėjimą įeina HCV išnykimas serume (< 100 kopijų/ml polimerazės grandinės reakcijos būdu), kepenų uždegimo susilpnėjimas ir ALT normalizavimasis; tai išliko ir praėjus 6 mėnesiams po gydymo pabaigos.

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Didelio tyrimo, kuriame dalyvavo 1 071 pacientas, kurie ankstesniame tyrime buvo gydomi nepegiliuotu alfa-2b-interferonu arba nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, tikslas buvo įvertinti, kiek laiko išlieka stabilus virusinis atsakas ir kokią neigiamą poveikį sukelia besitęsianti virusinė infekcija klinicinei baigčiai. 462 pacientai baigė mažiausiai 5 metų ilgalaikį stebėjimą, ir tik 12 iš 492 asmenų, kuriuos gydant buvo pasiektas stabilus atsakas, tyrimo metu nustatytas atkrytis. Kaplan-Meier metodu 97 % visų pacientų nustatytas ilgesnis kaip 5 metų stabilus atsakas, esant 95 % pasikliautinajam intervalui (95 %, 99 %).

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu (kartu su ribavirinu arba be jo) pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Lėtinis hepatitas C vaikų ir paauglių populiacijoje

Buvo atlikti trys klinikiniai tyrimai su vaikais ir paaugliais; du tyrimai buvo atlikti naudojant standartinį interferoną bei ribaviriną, o viename tyrime buvo naudojami pegiliuotas inteferonas bei ribavirinas. Pacientams, kuriems buvo skiriamas IntronA kartu su ribavirinu, buvo mažiau tikėtina, kad pasireiškė atsakas į gydymą nei pacientams, kuriems buvo skiriamas pegiliuotas alfa-2b-interferonas kartu su ribavirinu.

Pacientai vaikai ir paaugliai nuo 3 iki 16 metų amžiaus, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C, kuriems aptinkama HCV-RNR (nustatyta centrinėje laboratorijoje tyrimais pagrįstu atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu), buvo įtraukti į du daugiacentrius tyrimus ir gavo IntronA po 3 milijonus TV/m² tris kartus per savaitę ir ribavirino po 15 mg/kg per parą derinį vienerius metus bei 6 mėnesius po gydymo buvo stebimi. Iš viso tirta 118 pacientų. 57 % berniukų, 80 % europidų, 78 % 1 genotipo, 64 % ≤ 12 metų amžiaus. Tyrime dalyvavę vaikai daugiausiai sirgo lengvu ar vidutinio sunkumo hepatitu C. Dviejuose daugiacentriuose tyrimuose stabilus virusinis atsakas reikšmės vaikams ir paaugliams buvo panašios į gautas suaugusiems pacientams. Dėl duomenų apie vaikus su sunkiu ligos progresavimu trūkumo šiuose dviejuose daugiacentriuose tyrimuose bei nepageidaujamų reiškinių išsivystymo tikimybės, reikia rūpestingai įvertinti ribavirino ir alfa-2b-interferono derinio skyrimo šioje populiacijoje naudos ir rizikos santykį (žr. 4.1, 4.4 ir 4.8 skyrius).

Studijos rezultatai pateikti **5 lentelėje**.

5 lentelė. Anksčiau negydytų pacientų vaikų ir paauglių stabilus virusinis atsakas	
	IntronA 3 MTV/m² 3 kartus per savaitę ir ribavirinas 15 mg/kg per parą
Bendras atsakas ^a (n = 118)	54 (46 %)*
1 genotipas (n = 92)	33 (36 %)*
2/3/4 genotipas (n = 26)	21 (81 %)*

*Pacientų skaičius (%)

^a Apibūdinama, kai gydymo pabaigoje ir stebėjimo periodu HCV-RNR reikšmė mažesnė nei išmatuojamoji (naudojant atvirkštinės transkripcijos polimerazės grandininės reakcijos (AT-PGR) metodu paremtą tyrimą).

Ilgalaikio veiksmingumo tyrimų duomenys

Į penkerių metų trukmės stebėjimo tyrimą buvo įtraukti 97 vaikai, sergantys lėtiniu hepatitu C ir gydyti standartiniu interferonu daugiacentriuose tyrimuose. Septyniasdešimt procentų (68 iš 97) visų įtrauktų pacientų tyrime dalyvavo iki galo, iš kurių 75 % (42 iš 56) pasireiškė stabilus virusinis atsakas. Šio tyrimo tikslas buvo kasmet įvertinti stabilus virusinis atsakas (SVA) trukmę ir įvertinti nuolatinio virusų slopinimo poveikį pacientų, kuriems stabilus virusinis atsakas išliko 24 savaites po 48 savaičių trukmės gydymo alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, klinikiniams rezultatams. Visiems, išskyrus vieną, tiriamiesiems vaikams pasireiškė stabilus virusinis atsakas ilgalaikio stebėjimo metu, pabaigus gydymą alfa-2b-interferono ir ribavirino deriniu. Vaikų, gydytų alfa-2b-interferonu ir ribavirinu, Kaplan-Meier metodu įvertintas stabilus virusinis atsakas per 5 metus yra 98 % [95 % PI: 95 %, 100 %]. Be to, 98 % (51 iš 52) tiriamųjų 24-ąją stebėjimo savaitę, paskutinio apsilankymo metu, ALT lygis išliko normalus.

Po lėtinio HCV gydymo nepegiliuotu alfa-2b-interferonu ir ribavirinu pasireiškiantis SVA sąlygoja ilgalaikį viruso pašalinimą, kepenų infekcijos išgydymą ir klinikinį lėtinio HCV išgydymą. Tačiau tai neužkerta kelio kepenų ligos atsiradimui pacientams, sergantiems ciroze (įskaitant kepenų karcinomą).

Klinikinių tyrimų, atliktų skiriant pegiliuotą alfa-2b-interferoną kartu su ribavirinu, rezultatai Daugiacentrio klinikinio tyrimo metu, 3-17 metų amžiaus vaikai ir paaugliai, sergantys kompensuotu lėtiniu hepatitu C ir kuriems aptinkamas HCV-RNR, buvo gydomi 60 mikrogramų /m² alfa-2b-peginterferonu kartu su ribavirinu 15 mg/kg per parą kartą per savaitę 24 arba 48 savaites, atsižvelgiant į HCV genotipą ir viremiją gydymo pradžioje. Visi pacientai buvo stebimi 24 savaites pabaigus gydymą. Iš viso buvo gydomi 107 p pacientai, iš kurių 52 % buvo moterys, 89 % europidai, 67 % sirgo 1 genotipo HCV ir 63 % buvo jaunesni nei 12 metų amžiaus. Didžiąją dalį įtrauktos populiacijos sudarė vaikai, sergantys lengvu arba vidutinio sunkumo hepatitu C. Kadangi trūksta duomenų apie vaikus, kurių liga stipriai progresuoja, ir esama nepageidaujamų reakcijų tikimybės, alfa-2b-peginterferono ir ribavirino derinio vartojimo rizikos bei naudos santykis šiai populiacijai turi būti atidžiai įvertintas (žr. alfa-2b-peginterferono bei ribavirino PCS 4.4 skyrių). Tyrimo rezultatai apibendrinti 6 lentelėje.

6 lentelė. Stabilaus virusinio atsako reikšmės (n ^{a,b} (%)) anksčiau negydytiems vaikams ir paaugliams pagal genotipą ir gydymo trukmę – visi asmenys n= 107		
	24 savaitės	48 savaitės
Visi genotipai	26/27 (96 %)	44/80 (55 %)
1 genotipas	-	38/72 (53 %)
2 genotipas	14/15 (93 %)	
3 ^c genotipas	12/12 (100 %)	2/3 (67 %)
4 genotipas	-	4/5 (80 %)

a: Atsakas į gydymą buvo, jei 24-ą savaitę po gydymo HCV-RNR neaptinkamas, apatinė aptikimo riba = 125 TV/ml.

b: n = skaičius asmenų, kuriems buvo atsakas į gydymą / skaičius asmenų, kuriems yra tam tikro genotipo virusas ir paskirta gydymo trukmė.

c: Pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir maža viremija (< 600 000 TV/ml), buvo gydyti 24 savaites, o pacientai, kuriems yra 3 genotipo virusas ir didelė viremija (≥ 600 000 TV/ml), buvo gydyti 48 savaites.

5.2 Farmakokinetinės savybės

IntronA farmakokinetika buvo tirta pasitelkus sveikus savanorius leidžiant jiems vienkartinę 5 milijonų TV/m² ir 10 milijonų TV dozės po oda, 5 milijonų TV/m² dozę – į raumenis ir per 30 min. sulašinant į veną. Vidutinė interferono koncentracija kraujo serume suleidus po oda ir į raumenis buvo panaši. C_{max} koncentracija kraujo serume buvo pasiekta praėjus nuo trijų iki 12 valandų po mažesnės dozės injekcijų, o sušvirkštus didesnę dozę – po šešių-aštuonių valandų. Interferono injekcijų eliminacijos pusperiodžiai buvo atitinkamai maždaug dvi-trys ir šešios-septynios valandos. Praėjus 16 valandų nuo mažesnės dozės sušvirkštimo ir 24 valandoms nuo didesnės dozės sušvirkštimo interferono serume nustatyti nepavyko. Ir švirkščiant vaistus po oda, ir į raumenis biologinis vaisto prieinamumas viršijo 100 %.

Lašinant į veną didžiausia interferono koncentracija kraujo serume (135 TV/ml – 273 TV/ml) buvo infuzijos pabaigoje, po to ji mažėjo šiek tiek staigiau nei suleidus vaistinį preparatą po oda ar į raumenis; praėjus keturioms valandoms nuo sulašinimo interferono neberasta. Eliminacijos pusperiodis buvo apie dvi valandos.

Leidžiant vaistą visais trimis būdais, interferono koncentracija šlapime buvo per maža, kad jį būtų galima aptikti.

„Schering-Plough“ kontroliuotų klinikinių tyrimų metu IntronA gydytų pacientų kraujo serume buvo ieškota interferoną neutralizuojančių faktorių. Tokie faktoriai – tai antikūnai, naikinantys interferono poveikį virusams. Klinikinis neutralizuojančių faktorių dažnis sistemškai gydytiems vėžiu sirgusiems pacientams – 2,9 %, lėtiniu hepatitu sergantiems pacientams – 6,2 %. Nustatomi titrai beveik visais atvejais maži ir dažnai nebuvo susiję su atsaku į gydymą praradimu ar bet kokiomis kitomis autoimuninėmis reakcijomis. Sirgusiesiems hepatitu atsako sumažėjimo nepastebėta tikriausiai dėl mažų titrų.

Vaikų ir paauglių populiacija

7 lentelėje pateiktos ribavirino kapsulių ir IntronA injekcijų kartotinių dozių farmakokinetinės savybės pacientams vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 16 metų amžiaus, sergantiems lėtiniu hepatitu C. IntronA ir ribavirino (normaliomis dozėmis) farmakokinetika suaugusių žmonių ir pacientų vaikų bei paauglių yra panaši.

7 lentelė. IntronA ir ribavirino kapsulių kartotinių dozių farmakokinetinių parametrų vidurkiai (% CV), nustatyti paskyrus šiuos vaistus vaikams ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu C.		
Parametras	Ribavirinas 15 mg/kg per parą, skiriant į dvi dalis padalintą dozę (n = 17)	IntronA 3 MTV/m ² 3 kartus per savaitę (n = 54)
T _{max} (val.)	1,9 (83)	5,9 (36)
C _{max} (ng/ml)	3 275 (25)	51 (48)
AUC*	29 774 (26)	622 (48)
Tiriamasis klirensas l/val./kg	0,27 (27)	Neatlikta

*AUC₁₂ (ng.val./ml) preparatui ribavirinui; AUC₀₋₂₄ (TV.val./ml) IntronA

Pateikimas į sėklos skystį

Buvo tirtas ribavirino pateikimas į spermą. Ribavirino koncentracija sėklos skystyje yra maždaug du kartus didesnė nei serume. Vis dėlto moters sisteminė ekspozicija ribavirinu po lytinių santykių su gydomu pacientu yra apytikriai apskaičiuota ir, lyginant su terapine ribavirino koncentracija plazmoje, yra ypač maža.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Nors pripažįstama, kad interferonas specifiskas rūšiai, buvo atlikti toksinio poveikio tyrimai su gyvūnais. Švirkščiant žmonių rekombinantinį alfa-2b-interferoną pelėms, žiurkėms ir triušiams iki 3 mėnesių, toksiškumą patvirtinančių duomenų negauta. 3 mėnesius kasdien švirkščiant *Cynomolgus* genties beždžionėms 20×10^6 TV/kg per dieną dozę, žymaus toksiškumo nepastebėta. Toksiškumas nustatytas švirkščiant beždžionėms 100×10^6 TV/kg per dieną dozę kasdien 3 mėnesius.

Tiriant interferono poveikį primatams (ne žmonėms), pastebėti menstruacinio ciklo sutrikimai (žr. 4.4 skyrių).

Gyvūnų dauginimosi tyrimų rezultatai parodė, kad rekombinantinis alfa-2b-interferonas nesukėlė teratogeninio poveikio žiurkėms ir triušiams bei neturėjo neigiamos įtakos nėštumui, vaisiaus vystymuisi ar tirtų žiurkių palikuonių vaisingumui. Nustatyta, kad alfa-2b-interferonas turi abortą sukeliantį poveikį *Macaca mulatta* (rezusų beždžionėms) 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda. Abortai įvyko visose dozių grupėse (7,5 milijonų TV/kg, 15 milijonų TV/kg ir 30 milijonų TV/kg) ir buvo statistiškai reikšmingi palyginti su vidutinės ir didelės dozės grupių kontrole (atitinkamai 90 ir 180 kartų viršijus rekomenduojamą 2 milijonų TV/m² dozę švirkščiant į raumenis ar po oda). Žinoma, kad didelės kitų alfa ir beta interferono formų dozės rezusų beždžionėms turi su doze susijusį anovuliacinį ir abortą sukeliantį poveikį.

Tiriant alfa-2b-interferono mutageniškumą mutageninis poveikis nenustatytas.

IntronA ir ribavirinas

Tyrimų su gyvūnų jaunikliais nėra atlikta, todėl negalima nustatyti gydymo alfa-2b-interferonu poveikio augimui, vystymuisi, lytiniam brendimui ir elgsenai. Ikiklinikiniai toksinio poveikio nesubrendusiems gyvūnams rezultatai rodo mažą, nuo dozės priklausomą žiurkių naujagimių, gydytų ribavirinu, augimo sumažėjimą (jeigu IntronA skiriamas kartu su ribavirinu, žr. 5.3 skyrių Rebetol PCS).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Dinatrio fosfatas, bevandenis
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Dinatrio edetatas
Natrio chloridas
M-krezolis
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Po pirmojo atidarymo: cheminis ir fizinis stabilumas laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje išlieka 28 dienas.

Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius preparatas gali būti laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas. Kitais atvejais už laikymo trukmę ir sąlygas atsako vartotojas.

Transportuojant visu tinkamumo laiko metu, tirpalą galima laikyti 25 °C ar žemesnėje temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas, kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei preparatas per 7 dienas nesuvartojamas, jo nebegalima dėti atgal į šaldytuvą kitam saugojimo laikotarpiui ir reikia išmesti.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2,5 ml tirpalo, atitinkančio 25 milijonus TV, yra daugiadoziame flakone (I tipo stiklo) su kamščiu (halobutilo gumos) nuimame apvalkale (aliuminio) su gaubtu (polipropileno).

Tiekiami tokie IntronA rinkiniai:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 12 tamponų;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 24 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų;

- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis (po 1 ml) ir 144 tamponai.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Ne visos dozės formos ir stiprumai yra tinkami kai kurioms indikacijoms. Pasirinkite tinkamą dozės formą ir stiprumą.

IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas gali būti švirkščiamas iškart, kai steriliu injekciniu švirkštu iš flakono ištraukiama reikiama dozė.

Išsamios preparato poodinio vartojimo instrukcijos yra pateiktos pakuotės lapelyje (žr. „Kaip pačiam švirkštis IntronA“).

IntronA paruošimas intraveninei infuzijai: infuzija paruošiama prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kaip ir vartojant visus parenterinius vaistinius preparatus, prieš leidžiant IntronA injekcinį ar infuzinį tirpalą, reikia apžiūrėti, ar paruoštame tirpale nėra neištirpusių dalelių ir ar nepasikeitė spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIAI

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. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2000 m. kovo 9 d.

Paskutinio perregistravimo data 2010 m. kovo 9 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>

Neberegistruotas vaistinis preparatas

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

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

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Neberegiſtruotas vaistinis preparatas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Neberegistruotas vaistinis preparatas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 0,5 ml tirpalo yra 3 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 vienadozis flakonas

1 vienadozis flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas

6 vienadoziai flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai

12 vienadozių flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda arba į veną

Prieš leisdami į veną atskieskite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Ištraukus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/127/011 1 vienadozis flakonas
EU/1/99/127/012 1 vienadozis flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas
EU/1/99/127/013 6 vienadoziai flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai
EU/1/99/127/014 12 vienadozių flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IntronA 3 mln. TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

IntronA 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

3 milijonai TV/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 0,5 ml tirpalo yra 5 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 vienadozis flakonas

1 vienadozis flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas

6 vienadoziai flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai

12 vienadozių flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda arba į veną

Prieš leisdami į veną atskieskite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Ištraukus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/127/015 1 vienadozis flakonas

EU/1/99/127/016 1 vienadozis flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas

EU/1/99/127/017 6 vienadoziai flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai

EU/1/99/127/018 12 vienadozių flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IntronA 5 mln. TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

IntronA 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 milijonai TV/0,5 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 10 milijonų TV/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 1 ml tirpalo yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

10 milijonų TV/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 vienadozis flakonas

1 vienadozis flakonas, 1 injekcinis švirkštas (2 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas

6 vienadoziai flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 2 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai

12 vienadozių flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 2 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti po oda arba į veną

Prieš leisdami į veną atskieskite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Ištraukus reikiamą dozę, likusį tirpalą reikia išmesti.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/127/019 1 vienadozis flakonas

EU/1/99/127/020 1 vienadozis flakonas, 1 injekcinis švirkštas (2 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas

EU/1/99/127/021 6 vienadoziai flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 2 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai

EU/1/99/127/022 12 vienadozių flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 2 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IntronA 10 mln. TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

IntronA 10 milijonų TV/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

10 milijonų TV/1 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 18 milijonų TV/3 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 3 ml tirpalo yra 18 milijonų TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

18 milijonų TV/3 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 daugiadozis flakonas

1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų

1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų.

2 daugiadoziai flakonai

2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai

2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai

12 daugiadozių flakonų

12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai

12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda arba į veną

Prieš leisdami į veną atskieskite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/127/023 1 daugiadozis flakonas
EU/1/99/127/024 1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
EU/1/99/127/045 1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų
EU/1/99/127/025 2 daugiadoziai flakonai
EU/1/99/127/041 2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponų
EU/1/99/127/046 2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai
EU/1/99/127/026 12 daugiadozių flakonų
EU/1/99/127/042 12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai
EU/1/99/127/047 12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

IntronA 18 mln. TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

IntronA 18 milijonų TV/3 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

18 milijonų TV/3 ml

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė pakuotė (kartono dėžutė)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

IntronA 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Viename flakone 2,5 ml tirpalo yra 25 milijonai TV alfa-2b-interferono.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbatas 80, injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas

1 daugiadozis flakonas

1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų

1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų

1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 12 tamponų

2 daugiadoziai flakonai

2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai

2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai

2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 24 tamponai

12 daugiadozių flakonų

12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai

12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai

12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 144 tamponai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti po oda arba į veną

Prieš leisdami į veną atskieskite.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve. Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/99/127/027 1 daugiadozis flakonas
EU/1/99/127/028 1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
EU/1/99/127/048 1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų
EU/1/99/127/051 1 daugiadozis flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 12 tamponų
EU/1/99/127/029 2 daugiadoziai flakonai
EU/1/99/127/043 2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponų
EU/1/99/127/049 2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai
EU/1/99/127/052 2 daugiadoziai flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 24 tamponai
EU/1/99/127/030 12 daugiadozių flakonų
EU/1/99/127/044 12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai
EU/1/99/127/050 12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai
EU/1/99/127/053 12 daugiadozių flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 144 tamponai

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

IntronA 25 mln. TV

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS
--

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

PC
SN
NN

Neberegistruotas vaistinis preparatas

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**Flakono etiketė****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)**

IntronA 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
alfa-2b-interferonas
s.c./i.v.

2. VARTOJIMO METODAS**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

25 milijonai TV/2,5 ml

6. KITA

Nebereģistrētas vaistinis preparātas

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IntronA 3 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA
3. Kaip vartoti IntronA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IntronA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas

IntronA (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis.

IntronA suaugusiems pacientams skiriamas gydyti tam tikroms ligoms, kurios paveikia kraują, kaulų čiulpus, limfines liaukas ar odą ir gali išplisti į visą kūną, įskaitant plaukuotųjų ląstelių leukemiją, lėtinę mielogeninę leukemiją, dauginę mielomą, folikulinę limfomą, karcinoidinę naviką ir piktybinę melanomą.

Be to, suaugusiems pacientams IntronA vartojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu 3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C.

2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA

IntronA vartoti negalima

- jeigu yra alergija interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensuota (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba Jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.
- jei gydotės telbivudinu (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“).

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IntronA

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu Jūs esate gydomas nuo psichikos ligos arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant depresiją (pvz. liūdesys, prislėgta nuotaika) ar savižudišką arba žmogžudišką elgesį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. skyrių „IntronA vartoti negalima“);
- jeigu sergate kepenų ciroze ar kitomis kepenų ligomis (išskyrus hepatitą B arba C);
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant IntronA ji gali pasunkėti;
- vartojant IntronA laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją;
- jeigu Jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui;
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV (žr. skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“);
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau;
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi, kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti, arba esate piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kiti vaistai ir IntronA

IntronA gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant IntronA kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas IntronA ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės, ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį.)

Be to, pacientams gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jei vartojate telbivudiną kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su IntronA vartoti draudžiama.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

IntronA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gydymo IntronA metu, gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jei Jums paskirtas IntronA kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju. Ligonis vyras arba jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

Nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate IntronA, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei vartojant šį vaistą tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

0,5 ml **IntronA** yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IntronA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas skyrė IntronA konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią IntronA dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei IntronA švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad Jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Doses, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į Jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 milijonai TV – 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu ar be jo. *3 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai* – 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija: 2 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinė mielogeninė leukemija: 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien švirkščiant po oda.

Dauginė mieloma: 3 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Folikulinė limfoma: papildant chemoterapiją 5 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Karcinoidinis navikas: 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Piktybinė melanoma, indukcinė terapija: 20 milijonų TV/m², į veną, kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites. Palaikomasis gydymas: 10 milijonų TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Gydytojas gali skirti kitą IntronA dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., citarabinu, ribavirinu). Jei Jums skiriamas IntronA kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į Jūsų poreikius. Jei Jums atrodo, kad IntronA poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Leisti po oda:

IntronA dažniausiai skiriamas leisti po oda. Tai reiškia, kad IntronA trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po pat oda. Jei švirkščiātės patys, Jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. skyrių „KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA“ lapelio pabaigoje).

Infuzija į veną

Infuzija turi būti ruošiamą prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena IntronA dozė. IntronA skiriamas arba kasdien (5 ar 7 kartus per savaitę), arba tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei švirkščiātės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite IntronA tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite IntronA tiek ilgai, kiek paskirta.

Ką daryti pavartojus per didelę IntronA dozę?

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti IntronA

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite IntronA ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)švirkškite rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite švirkštis vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Psichika ir centrinė nervų sistema

Kai kuriems pacientams, vartojantiems IntronA derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems – mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite, jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

IntronA ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisiekit su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininio gydymo, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)

Vienerius metus trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 10-12 metų po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite IntronA vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į IntronA. Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, šumišimas; sunku išlikti budriam, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar opėjimas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys, ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, visų trijų tipų kraujo elementų – baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų – skaičiaus sumažėjimą.

Pradėjus gydymą IntronA gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šioms simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Toliau nurodomi galimi šalutinio poveikio reiškiniai yra suskirstyti pagal pasireiškimo dažnį.

Labai dažni	(pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų).
Dažni	(pasireiškia 1-10 iš 100 vartotojų).
Nedažni	(pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų).
Reti	(pasireiškia 1-10 iš 10 000 vartotojų).
Labai reti	(pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 vartotojų).
Dažnis nežinomas	(negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainingos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga burnos gleivinė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Nedažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Bakterinė infekcija, dilgčiojimas ir perikarditas (širdiplėvės uždegimas).

Retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Plaučių uždegimas.

Labai retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritopoezės lastelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėta insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejų. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Užregistruota apydančio (pažeidžiant danteną) ir dantų sutrikimų, pakitusios liežuvio spalvos, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems IntronA pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akis, odą, ausų membranas, smegenis ir stuburą) atvejai, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais), stazinis širdies nepakankamumas ir skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), plaučių fibrozė (plaučių randėjimas) bei pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligos atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpio momentais, paprastai praėjus kelioms mėnesiams nuo gydymo IntronA pradžios.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IntronA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant nepaauostą vaistą galima laikyti ne šaldytuve ar žemesnėje negu 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas iki kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

Pastebėjus išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Ištraukus dozę, nepanaudotus vaisto likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IntronA sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas. Viename flakone yra 3 milijonai TV 0,5 ml tirpalo.

- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbata 80, injekcinis vanduo.

IntronA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra stikliniame flakone.

IntronA pakuotės gali būti keturių skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas;
- pakuotė, kurioje yra 6 flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

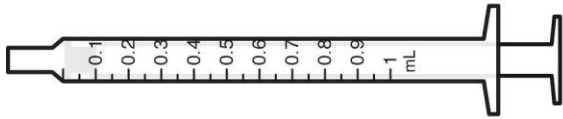
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su nepritvirtinta adata



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią injekcijos procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- flakoną su IntronA injekciniu tirpalu;
- švirkštą (pavyzdžiui, 1 ml);
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 mm × 13 mm (27 dydis));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite nuo flakono dangtelį. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto galiuko.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukdami stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite IntronA tirpalo flakoną vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įstatykite adatą į flakoną su IntronA tirpalu ir prileiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra IntronA tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti dozės injekciją.

Tirpalo išvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, injekcijai pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Sušvirkškite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes ant injekcijos vietos palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį. Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Flakoną ir injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IntronA 5 milijonai TV/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA
3. Kaip vartoti IntronA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IntronA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas

IntronA (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis.

IntronA suaugusiems pacientams skiriamas gydyti tam tikroms ligoms, kurios paveikia kraują, kaulų čiulpus, limfines liaukas ar odą ir gali išplisti į visą kūną, įskaitant plaukuotųjų ląstelių leukemiją, lėtinę mielogeninę leukemiją, dauginę mielomą, folikulinę limfomą, karcinoidinį naviką ir piktybinę melanomą.

Be to, suaugusiems pacientams IntronA vartojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu 3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C.

2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA

IntronA vartoti negalima

- jeigu yra alergija interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensuota (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba Jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.
- jei gydotės telbivudinu (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“).

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IntronA

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu Jūs esate gydomas nuo psichikos ligos arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant depresiją (pvz. liūdesys, prislėgta nuotaika) ar savižudišką arba žmogžudišką elgesį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. skyrių „IntronA vartoti negalima“);
- jeigu sergate kepenų ciroze ar kitomis kepenų ligomis (išskyrus hepatitą B arba C);
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant IntronA ji gali pasunkėti;
- vartojant IntronA laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją;
- jeigu Jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui;
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV (žr. skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“);
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau;
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi, kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti, arba esate piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kiti vaistai ir IntronA

IntronA gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant IntronA kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas IntronA ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės, ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį.)

Be to, pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jei vartojate telbivudiną kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su IntronA vartoti draudžiama.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

IntronA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gydymo IntronA metu, gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jei Jums paskirtas IntronA kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju. Ligonis vyras arba jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

Nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate IntronA, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei vartojant šį vaistą tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

0,5 ml **IntronA** yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IntronA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas skyrė IntronA konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią IntronA dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei IntronA švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad Jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Doses, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į Jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 milijonai TV – 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu ar be jo. *3 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai* – 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija: 2 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinė mielogeninė leukemija: 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien švirkščiant po oda.

Dauginė mieloma: 3 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Folikulinė limfoma: papildant chemoterapiją 5 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Karcinoidinis navikas: 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Piktybinė melanoma, indukcinė terapija: 20 milijonų TV/m², į veną, kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites. Palaikomasis gydymas: 10 milijonų TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Gydytojas gali skirti kitą IntronA dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., citarabinu, ribavirinu). Jei Jums skiriamas IntronA kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į Jūsų poreikius. Jei Jums atrodo, kad IntronA poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Leisti po oda:

IntronA dažniausiai skiriamas leisti po oda. Tai reiškia, kad IntronA trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po pat oda. Jei švirkščiatės patys, Jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridėti prie šio pakuotės lapelio (žr. skyrių „KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA“ lapelio pabaigoje).

Infuzija į veną:

Infuzija turi būti ruošiamą prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena IntronA dozė. IntronA skiriamas arba kasdien (5 ar 7 kartus per savaitę), arba tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei švirkščiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite IntronA tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite IntronA tiek ilgai, kiek paskirta.

Ką daryti pavartojus per didelę IntronA dozę?

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti IntronA

Jei š leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite IntronA ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)švirkškite rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite švirkštis vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Psichika ir centrinė nervų sistema

Kai kuriems pacientams, vartojantiems IntronA derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems – mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

IntronA ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisiekit su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininio gydymo, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)

Vienerius metus trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 10-12 metų po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite IntronA vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į IntronA. Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar opėjimas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys, baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, visų trijų tipų kraujo elementų – baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų – skaičiaus sumažėjimą.

Pradėjus gydymą IntronA gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šioms simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Toliau nurodomi galimi šalutinio poveikio reiškiniai yra suskirstyti pagal pasireiškimo dažnį.

Labai dažni	(pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų).
Dažni	(pasireiškia 1-10 iš 100 vartotojų).
Nedažni	(pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų).
Reti	(pasireiškia 1-10 iš 10 000 vartotojų).
Labai reti	(pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 vartotojų).
Dažnis nežinomas	(negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainingos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga burnos gleivinė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Nedažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Bakterinė infekcija, dilgčiojimas ir perikarditas (širdiplėvės uždegimas).

Retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Plaučių uždegimas.

Labai retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritopoezės lastelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėta insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejų. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Užregistruota apydančio (pažeidžiant danteną) ir dantų sutrikimų, pakitusios liežuvio spalvos, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems IntronA pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akis, odą, ausų membranas, smegenis ir stuburą) atvejai, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais), stazinis širdies nepakankamumas ir skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), plaučių fibrozė (plaučių randėjimas) bei pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligos atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpio momentais, paprastai praėjus kelioms mėnesiams nuo gydymo IntronA pradžios.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IntronA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant neparuoštą vaistą galima laikyti ne šaldytuve ar žemesnėje negu 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas iki kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

Pastebėjus išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Ištraukus dozę, nepanaudotus vaisto likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IntronA sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas. Viename flakone yra 5 milijonai TV 0,5 ml tirpalo.

- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbata 80, injekcinis vanduo.

IntronA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra stikliniame flakone.

IntronA pakuotės gali būti keturių skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 1 injekcinis švirkštas (1 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas;
- pakuotė, kurioje yra 6 flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.

Τηλ: +30 210 98 97 300

dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

Tel: +34 91 321 06 00

msd_info@merck.com

France

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.

Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.

Tel: +39 06 361911

medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.

Tel: +43 (0) 1 26 044

msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 549 51 00

msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.

Tel.: +421 2 58282010

dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy

Puh/Tel: +358 (0)9 804650

info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas**Kiti informacijos šaltiniai**

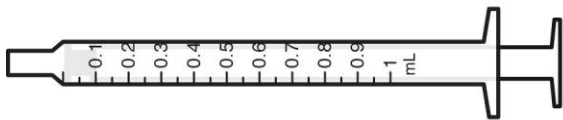
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su nepritvirtinta adata



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią injekcijos procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- flakoną su IntronA injekciniu tirpalu;
- švirkštą (pavyzdžiui, 1 ml);
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 mm × 13 mm (27 dydis));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite nuo flakono dangtelį. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto galiuko.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukdami stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite IntronA tirpalo flakoną vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įstatykite adatą į flakoną su IntronA tirpalu ir prileiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra IntronA tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti dozės injekciją.

Tirpalo įšvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, injekcijai pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Sušvirkškite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes ant injekcijos vietos palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį. Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Flakoną ir injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždarą talpyklę.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IntronA 10 milijonų TV/ml injekcinis ar infuzinis tirpalas alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA
3. Kaip vartoti IntronA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IntronA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas

IntronA (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis.

IntronA suaugusiems pacientams skiriamas gydyti tam tikroms ligoms, kurios paveikia kraują, kaulų čiulpus, limfines liaukas ar odą ir gali išplisti į visą kūną, įskaitant plaukuotųjų ląstelių leukemiją, lėtinę mielogeninę leukemiją, dauginę mielomą, folikulinę limfomą, karcinoidinę naviką ir piktybinę melanomą.

Be to, suaugusiems pacientams IntronA vartojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu 3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C.

2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA

IntronA vartoti negalima

- jeigu yra alergija interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensuota (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba Jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.
- jei gydotės telbivudinu (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“).

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IntronA

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu Jūs esate gydomas nuo psichikos ligos arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant depresiją (pvz. liūdesys, prislėgta nuotaika) ar savižudišką arba žmogžudišką elgesį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. skyrių „IntronA vartoti negalima“);
- jeigu sergate kepenų ciroze ar kitomis kepenų ligomis (išskyrus hepatitą B arba C);
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant IntronA ji gali pasunkėti;
- vartojant IntronA laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją;
- jeigu Jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui;
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV (žr. skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“);
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau;
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi, kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti, arba esate piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kiti vaistai ir IntronA

IntronA gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant IntronA kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas IntronA ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės, ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį.)

Be to, pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jei vartojate telbivudiną kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su IntronA vartoti draudžiama.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

IntronA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gydymo IntronA metu, gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jei Jums paskirtas IntronA kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju. Ligonis vyras arba jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

Nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate IntronA, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei vartojant šį vaistą tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

1 ml **IntronA** yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IntronA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas skyrė IntronA konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią IntronA dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei IntronA švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad Jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Doses, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į Jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 milijonai TV – 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu ar be jo. *3 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai* – 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija: 2 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinė mielogeninė leukemija: 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien švirkščiant po oda.

Dauginė mieloma: 3 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Folikulinė limfoma: papildant chemoterapiją 5 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Karcinoidinis navikas: 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Piktybinė melanoma, indukcinė terapija: 20 milijonų TV/m², į veną, kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites. Palaikomasis gydymas: 10 milijonų TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Gydytojas gali skirti kitą IntronA dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., citarabinu, ribavirinu). Jei Jums skiriamas IntronA kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į Jūsų poreikius. Jei Jums atrodo, kad IntronA poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Leisti po oda:

IntronA dažniausiai skiriamas leisti po oda. Tai reiškia, kad IntronA trumpa adata išvirkščiamas į riebalinį audinį po pat oda. Jei švirkščiātės patys, Jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. skyrių „KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA“ lapelio pabaigoje).

Infuzija į veną:

Infuzija turi būti ruošiamą prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena IntronA dozė. IntronA skiriamas arba kasdien (5 ar 7 kartus per savaitę), arba tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei švirkščiātės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite IntronA tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite IntronA tiek ilgai, kiek paskirta.

Ką daryti pavartojus per didelę IntronA dozę?

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti IntronA

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite IntronA ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)švirkškite rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite švirkštis vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Psichika ir centrinė nervų sistema

Kai kuriems pacientams, vartojantiems IntronA derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems – mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite, jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

IntronA ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininio gydymo, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)

Vienerius metus trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 10-12 metų po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite IntronA vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į IntronA. Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, šumišimas; sunku išlikti budriam, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar opėjimas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys, ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, visų trijų tipų kraujo elementų – baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų – skaičiaus sumažėjimą.

Pradėjus gydymą IntronA gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šiems simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Toliau nurodomi galimi šalutinio poveikio reiškiniai yra suskirstyti pagal pasireiškimo dažnį.

Labai dažni	(pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų).
Dažni	(pasireiškia 1-10 iš 100 vartotojų).
Nedažni	(pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų).
Reti	(pasireiškia 1-10 iš 10 000 vartotojų).
Labai reti	(pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 vartotojų).
Dažnis nežinomas	(negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga burnos gleivinė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Nedažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Bakterinė infekcija, dilgčiojimas ir perikarditas (širdiplėvės uždegimas).

Retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Plaučių uždegimas.

Labai retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės lastelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėta insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejų. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Užregistruota apydančio (pažeidžiant danteną) ir dantų sutrikimų, pakitusios liežuvio spalvos, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems IntronA pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akis, odą, ausų membranas, smegenis ir stuburą) atvejai, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais), stazinis širdies nepakankamumas ir skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), plaučių fibrozė (plaučių randėjimas) bei pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligos atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpio momentais, paprastai praėjus kelioms mėnesiams nuo gydymo IntronA pradžios.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IntronA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant nepaauštą vaistą galima laikyti ne šaldytuve ar žemesnėje negu 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas iki kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

Pastebėjus išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

Ištraukus dozę, nepanaudotus vaisto likučius reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IntronA sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas. Viename flakone yra 10 milijonų TV 1 ml tirpalo.

- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbata 80, injekcinis vanduo.

IntronA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas.
Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra stikliniame flakone.

IntronA pakuotės gali būti keturių skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas;
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 1 injekcinis švirkštas (2 ml), 1 injekcinė adata ir 1 tamponas;
- pakuotė, kurioje yra 6 flakonai, 6 injekciniai švirkštai (po 2 ml), 6 injekcinės adatos ir 6 tamponai;
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 12 injekcinių švirkštų (po 2 ml), 12 injekcinių adatų ir 12 tamponų.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

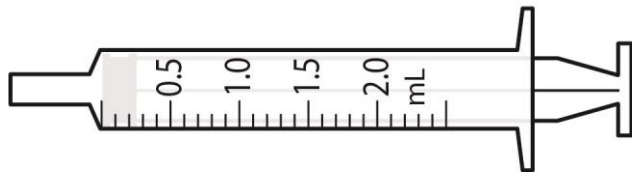
Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su nepritvirtinta adata



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią injekcijos procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- flakoną su IntronA injekciniu tirpalu;
- švirkštą (pavyzdžiui, 2 ml);
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 mm × 13 mm (27 dydis));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite nuo flakono dangtelį. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje. Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto galiuko.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukdami stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite IntronA tirpalo flakoną vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Išstatykite adatą į flakoną su IntronA tirpalu ir prileiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra IntronA tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės. Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti dozės injekciją.

Tirpalo iššvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, injekcijai pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampu. Sušvirkškite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes ant injekcijos vietos palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį. Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Flakoną ir injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždarytą talpyklę.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IntronA 18 milijonų TV/3 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA
3. Kaip vartoti IntronA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IntronA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas

IntronA (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis.

IntronA suaugusiems pacientams skiriamas gydyti tam tikroms ligoms, kurios paveikia kraują, kaulų čiulpus, limfines liaukas ar odą ir gali išplisti į visą kūną, įskaitant plaukuotųjų ląstelių leukemiją, lėtinę mielogeninę leukemiją, dauginę mielomą, folikulinę limfomą, karcinoidinę naviką ir piktybinę melanomą.

Be to, suaugusiems pacientams IntronA vartojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu 3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C.

2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA

IntronA vartoti negalima

- jeigu yra alergija interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensuota (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba Jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.
- jei gydotės telbivudinu (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“).

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IntronA

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu Jūs esate gydomas nuo psichikos ligos arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant depresiją (pvz. liūdesys, prislėgta nuotaika) ar savižudišką arba žmogžudišką elgesį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. skyrių „IntronA vartoti negalima“);
- jeigu sergate kepenų ciroze ar kitomis kepenų ligomis (išskyrus hepatitą B arba C);
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant IntronA ji gali pasunkėti;
- vartojant IntronA laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją;
- jeigu Jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui;
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, (žr. skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“);
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau;
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi, kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti, arba esate piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kiti vaistai ir IntronA

IntronA gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant IntronA kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas IntronA ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės, ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį.)

Be to, pacientams, gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jei vartojate telbivudiną kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su IntronA vartoti draudžiama.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

IntronA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gydymo IntronA metu, gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jei Jums paskirtas IntronA kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju. Ligonis vyras arba jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

Nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate IntronA, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei vartojant šį vaistą tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

3 ml **IntronA** yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti IntronA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas skyrė IntronA konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią IntronA dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei IntronA švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad Jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Doses, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į Jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 milijonai TV – 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu ar be jo. *3 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai* – 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija: 2 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinė mielogeninė leukemija: 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien švirkščiant po oda.

Dauginė mieloma: 3 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Folikulinė limfoma: papildant chemoterapiją 5 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Karcinoidinis navikas: 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Piktybinė melanoma, indukcinė terapija: 20 milijonų TV/m², į veną, kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites. Palaikomasis gydymas: 10 milijonų TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Gydytojas gali skirti kitą IntronA dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., citarabinu, ribavirinu). Jei Jums skiriamas IntronA kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į Jūsų poreikius. Jei Jums atrodo, kad IntronA poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Leisti po oda:

IntronA dažniausiai skiriamas leisti po oda. Tai reiškia, kad IntronA trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po pat oda. Jei švirkščiātės patys, Jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. skyrių „KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA“ lapelio pabaigoje).

Infuzija į veną:

Infuzija turi būti ruošiamą prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena IntronA dozė. IntronA skiriamas arba kasdien (5 ar 7 kartus per savaitę), arba tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei švirkščiātės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite IntronA tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite IntronA tiek ilgai, kiek paskirta.

Ką daryti pavartojus per didelę IntronA dozę?

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti IntronA

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite IntronA ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)švirkškite rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite švirkštis vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Psichika ir centrinė nervų sistema

Kai kuriems pacientams, vartojantiems IntronA derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems – mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite, jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

IntronA ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisieki su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininio gydymo, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)

Vienerius metus trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 10-12 metų po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite IntronA vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į IntronA. Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar opėjimas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys, ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, visų trijų tipų kraujo elementų – baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų – skaičiaus sumažėjimą.

Pradėjus gydymą IntronA gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šioms simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Toliau nurodomi galimi šalutinio poveikio reiškiniai yra suskirstyti pagal pasireiškimo dažnį.

Labai dažni	(pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų).
Dažni	(pasireiškia 1-10 iš 100 vartotojų).
Nedažni	(pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų).
Reti	(pasireiškia 1-10 iš 10 000 vartotojų).
Labai reti	(pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 vartotojų).
Dažnis nežinomas	(negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainingos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga burnos gleivinė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Nedažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Bakterinė infekcija, dilgčiojimas ir perikarditas (širdiplėvės uždegimas).

Retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Plaučių uždegimas.

Labai retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritopoezės lastelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėta insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejų. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Užregistruota apydančio (pažeidžiant danteną) ir dantų sutrikimų, pakitusios liežuvio spalvos, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems IntronA pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akis, odą, ausų membranas, smegenis ir stuburą) atvejai, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais), stazinis širdies nepakankamumas ir skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), plaučių fibrozė (plaučių randėjimas) bei pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligos atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpio momentais, paprastai praėjus kelioms mėnesiams nuo gydymo IntronA pradžios.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IntronA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant nepašalintą vaistą galima laikyti ne šaldytuve ar žemesnėje negu 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas iki kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

Atidarius vaistas gali būti laikomas 2 °C - 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 28 dienas.

Pastebėjus išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IntronA sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas. Viename flakone yra 18 milijonų TV 3 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbato 80, injekcinis vanduo.

- Viename tirpalo ml yra 6 milijonai TV alfa-2b-interferono.

IntronA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame flakone.

IntronA pakuotės gali būti devynių skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364 224
msd_lv@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

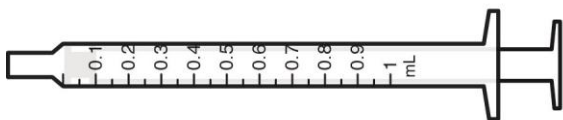
Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su nepritvirtinta adata



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią injekcijos procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- flakoną su IntronA injekciniu tirpalu;
- švirkštą (pavyzdžiui, 1 ml);
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 mm × 13 mm (27 dydis));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite nuo flakono dangtelį. Jei tai daugiadozis flakonas, Jums reikės nuimti dangtelį tik tada, kai ruošite pirmą dozę. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje.

Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto galiuko.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukdami stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite IntronA tirpalo flakoną vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įstatykite adatą į flakoną su IntronA tirpalu ir prileiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra IntronA tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės.

Kiekis, pritraukiamas pagal nustatytą dozę:

Kiekis (ml)	Dozės atitikmuo (milijonais TV), kai yra vartojamas IntronA 18 milijonų TV/3 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti dozės injekciją.

Tirpalo įšvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, injekcijai pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

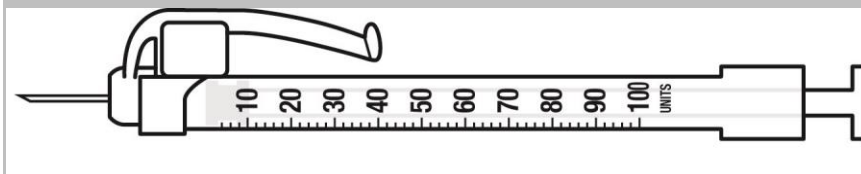
Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pištuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampų. Sušvirkškite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes ant injekcijos vietos palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį. Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Flakoną ir injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Daugiadozius flakonus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su pritvirtinta adata ir jos apsaugos prietaisu



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis patys, jeigu nesate tikri, kad gerai viską supratote ir žinote šios procedūros reikalavimus.

Pasiruošimas

Prieš pradėdami paaimkite visus reikalingus dalykus:

- IntronA injekcinio tirpalo flakoną;
- 1 ml švirkštą su pritvirtinta adata ir jos apsaugos prietaisu (BD SafetyGlide švirkštą);
- tamponą.

Švariai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite flakono dangtelį. Jeigu flakonas daugiadozis, tai dangtelį reikia nuimti tik prieš ruošiant pirmą dozę. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje.

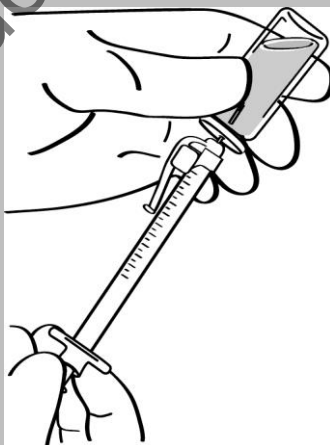
Išimkite švirkštą iš pakuotės. Pasukiokite adatos apsaugos prietaisą, kad išžiūrėtumėte skysčio paviršių ir skalę.

Nuimkite adatos apsaugą, neliesdami adatos, ir pripildykite švirkštą oro, traukdami stūmoklį iki žymos, kuri rodo gydytojo paskirtą dozę.

Laikykite IntronA flakoną vertikaliai, rankomis neliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įdurkite adatą į IntronA tirpalo flakoną ir suleiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną su švirkštu žemyn, laikydami juos vienoje rankoje. Patikrinkite, ar adatos viršūnė yra IntronA tirpale. Kita ranka bus laisva, ją galėsite valdyti stūmoklį. Lėtai traukdami stūmoklį atgal, įtraukite į švirkštą gydytojo paskirtą dozę (A piešinys).



A piešinys

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu jų pastebėtumėte, patraukite stūmoklį truputį atgal ir švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kad burbuliukai išnyktų. Paskui lėtai stumkite stūmoklį atgal iki reikiamos dozės.

Tūris, kurį reikia įtraukti, pagal atitinkamas dozes:

Tūris (ml)	Atitinkama IntronA 18 milijonų TV/3 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo dozė (milijonai TV)
0,25	1,5
0,5	3
1	6
1,5	9
2	12
2,5	15
3	18

Uždėkite atgal adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant plokščio paviršiaus.

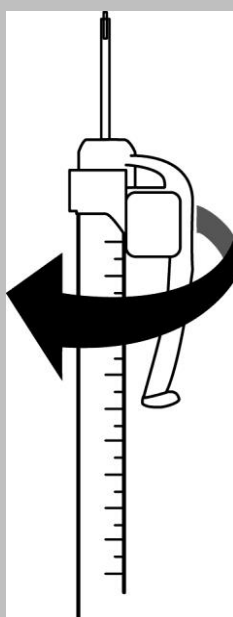
Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jeigu tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Pažiūrėkite prieš švirkšdamiesi, ar tirpalas skaidrus ir bespalvis. Nevartokite tirpalo, jei pakitusi jo spalva arba matosi dalelių. Dabar galite susileisti dozę.

Tirpalo sušvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausiai tam tinka audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis – tai šlaunis, žasto išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos) ir pilvas (išskyrus bambą bei juosmenį). Jei esate labai liesas, vaisto leiskitės tik į šlaunį arba išorinę žasto pusę.

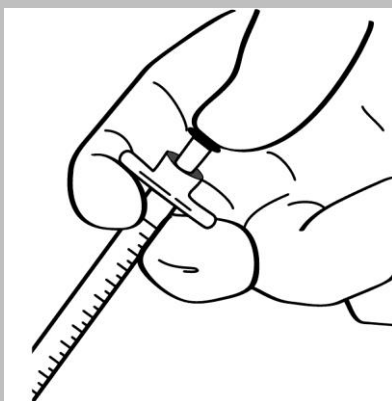
Kiekvieną kartą švirkškite vis į kitą vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktos vietos odą. Palaukite, kol ji išdžius. Nuimkite adatos apsaugą. Kad būtų patogiau susileisti vaisto, adatos apsaugos prietaisą galima sukioti (B piešinys).



B piešinys

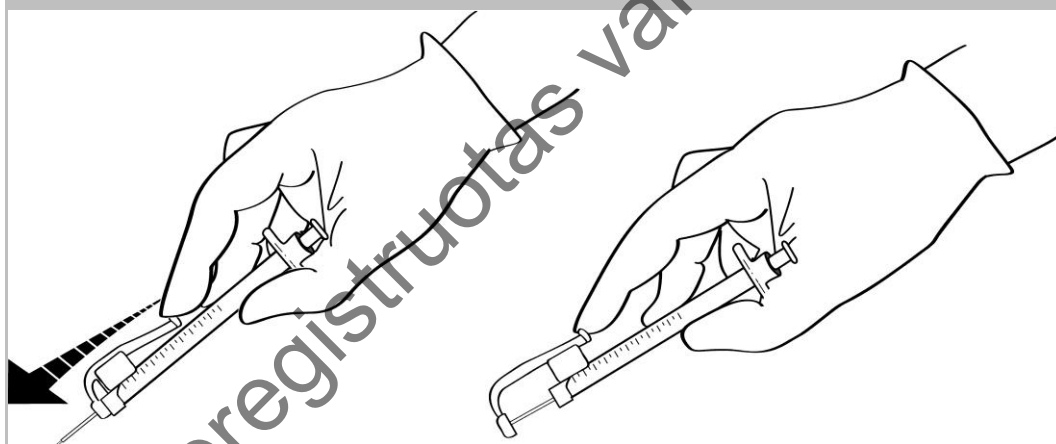
Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka, laikydami švirkštą kaip pieštuką, įdurkite adatą į suimtą odą 45–90° kampu. Sušvirkškite tirpalą švelniai nuspausdami stūmoklį iki galo (C piešinys).



C piešinys

Ištraukite adatą iš odos nekeisdami jos krypties. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite injekcijos vietą prispaustą mažu tvarsčiu arba sterilios marlės gabalėliu. Jos masažuoti negalima. Jei kraujuoja, prilipinkite pleistrą.

Flakonas ir injekcijos priemonės yra vienkartiniai, todėl suleidus vaisto juos reikia išmesti. Ištraukę adatą iš injekcijos vietos, suaktyvinkite švirkšto apsaugos mechanizmą, nustumdami tam skirtą kotelį į priekį iki galo, kad jis uždengtų adatos viršūnę (D piešinys). Pažiūrėkite, ar kotelis nustumtas iki galo ir uždengta adatos viršūnė. Jeigu suaktyvinti švirkšto apsaugos mechanizmo nepavyktų, nedelsdami išmeskite jį į tinkamą aštrių atliekų talpyklę. Švirkštą su pritvirtinta adata saugiai išmeskite uždarytoje talpyklėje. Jei flakonas daugiartinis, neužmirškite jo padėti atgal į šaldytuvą.



D piešinys

Igaliotas atstovas
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgija

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

IntronA 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas alfa-2b-interferonas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA
3. Kaip vartoti IntronA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti IntronA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra IntronA ir kam jis vartojamas

IntronA (alfa-2b-interferonas) keičia organizmo imuninės sistemos reakciją kovojant su infekcijomis ir sunkiomis ligomis.

IntronA suaugusiems pacientams skiriamas gydyti tam tikroms ligoms, kurios paveikia kraują, kaulų čiulpus, limfinės liaukas ar odą ir gali išplisti į visą kūną, įskaitant plaukuotųjų ląstelių leukemiją, lėtinę mielogeninę leukemiją, dauginę mielomą, folikulinę limfomą, karcinoidinę naviką ir piktybinę melanomą.

Be to, suaugusiems pacientams IntronA vartojamas lėtiniam hepatitui B ar C – kepenų virusinėms infekcijoms – gydyti.

IntronA skiriamas kartu su ribavirinu 3 metų ir vyresniems vaikams ir paaugliams, anksčiau negydytiems nuo lėtinio hepatito C.

2. Kas žinotina prieš vartojant IntronA

IntronA vartoti negalima

- jeigu yra alergija interferonui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- jei sergate sunkia širdies liga.
- jei sutrikusi inkstų ar kepenų funkcija.
- jei įsisenėjusi dekompensuota (nekontroliuojama) kepenų liga.
- jei sergate hepatitu ir neseniai buvote gydomas vaistais, slopinančiais imuninę sistemą (išskyrus trumpalaikį gydymą kortizono tipo vaistais).
- jei esate turėję priepuolių (traukulių).
- jei esate sirgę autoimunine liga arba Jums buvo persodintas organas ir vartojate vaistus, slopinančius imuninę sistemą (imuninė sistema padeda apsisaugoti nuo infekcijų).
- jei sergate skydliaukės liga, kuri nėra sėkmingai gydoma.
- jei gydotės telbivudinu (žiūrėkite skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“).

Vaikai ir paaugliai:

- jeigu Jums yra buvusi sunki psichikos būklė, tokia kaip sunki depresija ar mintys apie savižudybę.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti IntronA

- jeigu Jūs esate nėščia ar ketinate pastoti (žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“);
- jeigu Jūs esate gydomas nuo psichikos ligos arba kada nors gydėtės bet kokius nervų sistemos ar psichikos sutrikimus, įskaitant depresiją (pvz. liūdesys, prislėgta nuotaika) ar savižudišką arba žmogžudišką elgesį (žr. 4 skyrių „Galimas šalutinis poveikis“). Vaikams ir paaugliams, kurie yra sirgę sunkia psichikos liga, alfa-2b-interferono vartoti draudžiama (žr. skyrių „IntronA vartoti negalima“);
- jeigu sergate kepenų ciroze ar kitomis kepenų ligomis (išskyrus hepatitą B arba C);
- jeigu Jūs sergate psoriaze, gydant IntronA ji gali pasunkėti;
- vartojant IntronA laikinai gali padidėti infekcijos rizika. Pasitarkite su gydytoju, jei manote, kad gavote infekciją;
- jeigu Jums atsirado simptomų, susijusių su peršalimu ar kita kvėpavimo takų infekcija, tokių kaip karščiavimas, kosulys ar sunkus kvėpavimas, pasakykite gydytojui;
- jeigu Jūs pastebite neįprastą kraujavimą ar kraujosruvą, nedelsdami pasitarkite su gydytoju;
- jeigu Jums vartojant šį vaistą atsirado sunkios alerginės reakcijos simptomų (sunkus kvėpavimas, šniokštimas, dilgėlinė), nedelsdami kreipkitės į gydytoją;
- jeigu Jūs esate gydomas nuo ŽIV, (žr. skyrių „Kiti vaistai ir IntronA“);
- jeigu Jūs esate arba anksčiau buvote užkrėstas hepatito B virusu, kadangi gydytojas gali norėti Jus stebėti atidžiau;
- jeigu Jums persodintas organas, inkstas ar kepenys, gydymas interferonu gali padidinti atmetimo riziką. Būtinai aptarkite tai su gydančiu gydytoju.

Dantų ir dantenų sutrikimai, dėl kurių gali iškristi dantys, buvo stebėti pacientams, gydytiems IntronA ir ribavirino deriniu. Be to, burnos sausumas gali turėti žalojantį poveikį dantis ir burnos gleivinei ilgo gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu. Jūs turite kruopščiai valyti dantis du kartus per dieną ir reguliariai tikrintis dantis. Be to, kai kurie pacientai gali vemti. Jei Jums ši reakcija įvyksta, būtina po to kruopščiai išsiskalauti burną.

Pasakykite gydytojui, jei esate patyrę širdies smūgį ar turėjote problemų su širdimi, kvėpavimo sutrikimų ar plaučių uždegimą, kraujo krešėjimo, kepenų, skydliaukės problemų, diabetą, aukštą ar žemą kraujospūdį.

Pasakykite gydytojui, jei kada nors gydėtės nuo depresijos ar kito psichikos sutrikimo, konfūzijos, būklės be sąmonės; jei galvojote apie savižudybę arba mėginote nusižudyti, arba esate piktnaudžiavę įvairiomis medžiagomis (pvz., alkoholiu arba narkotinėmis medžiagomis).

Nepamirškite pasakyti gydytojui, jei vartojate kinų medicinos augalinį preparatą *shosaikoto*.

Kiti vaistai ir IntronA

IntronA gali sustiprinti medžiagų, lėtinančių nervų sistemos veikimą ir sukeliančių mieguistumą, veikimą. Todėl pasitarkite su gydytoju ar vaistininku dėl alkoholinių gėrimų, migdomųjų, sedatyvinių ar stipriai nuskausminančių vaistų vartojimo.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate teofiliną ar aminofiliną nuo astmos, ir apie visus kitus vaistus, kuriuos vartojate arba vartojote pastaruoju metu, įskaitant be recepto parduodamus vaistus, nes gydant IntronA kai kurių iš šių vaistų dozę gali prireikti koreguoti.

Ligoniai, infekuoti ŽIV: Pieno rūgšties kiekio padidėjimas organizmo skysčiuose ir audiniuose (acidozė) ir prastėjanti kepenų funkcija yra pašaliniai poveikiai, susiję su ŽIV gydymui vartojama aktyviaja antiretrovirusine terapija (AART). Jei esate gydomas šiuo metodu, papildomas gydymas IntronA ir ribavirinu gali padidinti susirgimo acidoze ir kepenų sutrikimo riziką. Gydytojas stebės, ar neatsirado Jums šių būklių požymių ir simptomų. (Prašome perskaityti ir ribavirino pakuotės lapelį.)

Be to, pacientams gydomiems IntronA ir ribavirino deriniu bei zidovudinu, gali būti padidėjusi anemijos (sumažėjusio kiekio raudonųjų kraujo kūnelių) išsivystymo rizika.

Jei vartojate telbivudiną kartu su pegiliuotu interferonu alfa-2a arba bet kokios formos švirkščiamu interferono preparatu, pavojus atsirasti periferinei neuropatijai (rankų ir (arba) kojų nutirpimo, dilgsėjimo ir (arba) deginimo jausmui) Jums yra didesnis. Be to, šie reiškiniai gali būti sunkesni. Dėl to telbivudiną kartu su IntronA vartoti draudžiama.

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

IntronA vartojimas su maistu, gėrimais ir alkoholiu

Gydymo IntronA metu, gydytojas gali nurodyti Jums gerti daugiau skysčių, kad nesumažėtų kraujospūdis.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Tyrimų su gyvūnais metu nustatyta, kad interferonai kartais gali sukelti persileidimą. Poveikis nėščioms moterims nežinomas.

Jei Jums paskirtas IntronA kartu su ribavirinu, ribavirinas gali labai pažeisti negimusį kūdikį, todėl tiek vyrai, tiek moterys, turėdami lytinių santykių, esant nors mažiausiai galimybei pastoti, turi imtis specialių apsaugos priemonių:

- vaisingoms **merginoms** ar **moterims** nėštumo testas prieš gydymą, kiekvieną gydymo mėnesį ir 4 mėnesius po gydymo turi būti neigiamas. Jūs turite vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 4 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju;
- **vyrai**, vartojančiam ribaviriną, negalima turėti lytinių santykių su nėščia moterimi, nebent naudojamas prezervatyvas. Tai sumažins galimybę patekti ribavirinui į moters organizmą. Jeigu partnerė nėra nėščia, tačiau yra vaisingo amžiaus, jai būtina atlikti nėštumo testą kiekvieną Jūsų gydymo mėnesį ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju. Ligonis vyras arba jo partnerė turi vartoti veiksmingas kontraceptines priemones gydantis ribavirinu ir 7 mėnesius po gydymo. Tai galima aptarti su Jus gydančiu gydytoju.

Nežinoma, ar vaisto patenka į motinos pieną. Todėl, jeigu vartojate IntronA, nemaitinkite kūdikio krūtimi. Vartojant kartu su ribavirinu, būtina atkreipti dėmesį į ribavirino preparato atitinkamą informaciją.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nevairuokite ir nesinaudokite įrengimais, jei vartojant šį vaistą tapote mieguistas, pavargęs ar painiojasi mintys.

2,5 ml **IntronA** yra mažiau nei 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės..

3. Kaip vartoti IntronA

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Gydytojas skyrė IntronA konkrečiai Jums ir Jūsų dabatinei būklei gydyti. Šiuo vaistu su niekuo nesidalinkite.

Gydytojas nustatė tikslią IntronA dozę atsižvelgdamas į jūsų individualius poreikius. Priklausomai nuo ligos dozė gali skirtis.

Jei IntronA švirkščiatės pats, įsitikinkite, kad Jums skirta dozė aiškiai užrašyta ant gautų vaistų pakuotės. Doses, kurios skirtos vartoti 3 kartus per savaitę, geriausia švirkštis kas antrą dieną.

Toliau nurodyta įprasta pradinė dozė kiekvienai būklei, tačiau dozės gali būti skirtingos ir gydytojas gali jas keisti atsižvelgdamas į Jūsų poreikius:

Lėtinis hepatitas B: 5 milijonai TV – 10 milijonų TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinis hepatitas C: *Suaugę pacientai*. 3 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu ar be jo. *3 metų ir vyresni vaikai ir paaugliai* – 3 milijonai TV/m² 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda derinyje su ribavirinu (žiūrėti ribavirino pakuotės lapelį).

Plaukuotųjų ląstelių leukemija: 2 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Lėtinė mielogeninė leukemija: 4 milijonai TV/m² – 5 milijonai TV/m² kasdien švirkščiant po oda.

Dauginė mieloma: 3 milijonai TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Folikulinė limfoma: papildant chemoterapiją 5 milijonai TV 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Karcinoidinis navikas: 5 milijonai TV, 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Piktybinė melanoma, indukcinė terapija: 20 milijonų TV/m², į veną, kasdien 5 dienas per savaitę 4 savaites. Palaikomasis gydymas: 10 milijonų TV/m², 3 kartus per savaitę (kas antrą dieną) švirkščiant po oda.

Gydytojas gali skirti kitą IntronA dozę – vieną ar kartu su kitais vaistais (pvz., citarabinu, ribavirinu). Jei Jums skiriamas IntronA kartu su kitu vaistu, prašome perskaityti ir kito kartu vartojamo vaisto pakuotės lapelį. Gydytojas nustatys tikslią vaistų vartojimo schemą atsižvelgdamas į Jūsų poreikius. Jei Jums atrodo, kad IntronA poveikis per stiprus ar per silpnas, pasitarkite su gydytoju ar vaistininku.

Leisti po oda

IntronA dažniausiai skiriamas leisti po oda. Tai reiškia, kad IntronA trumpa adata įšvirkščiamas į riebalinį audinį po pat oda. Jei švirkščiatės patys, Jums bus nurodyta, kaip paruošti ir atlikti injekciją. Smulkūs nurodymai dėl poodinio vartojimo pridedami prie šio pakuotės lapelio (žr. skyrių „KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA“ lapelio pabaigoje).

Infuzija į veną:

Infuzija turi būti ruošiamą prieš pat vartojimą. Reikiamai dozei pamatuoti gali būti naudojamas bet kokio dydžio flakonas, tačiau galutinė interferono koncentracija natrio chlorido tirpale turi būti ne mažesnė negu 0,3 milijono TV/ml. Tada iš flakono (-ų) ištraukiama reikalinga IntronA dozė, sumaišoma su 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, esančiu PVC maišelyje ar stikliniame butelyje, skirtuose intraveniniam naudojimui, ir sulašinama per 20 minučių.

Kartu su IntronA negalima lašinti jokio kito vaistinio preparato.

Kiekvieną numatytą dieną suvartojama viena IntronA dozė. IntronA skiriamas arba kasdien (5 ar 7 kartus per savaitę), arba tris kartus per savaitę, kas antrą dieną, pvz., pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį. Interferonas gali sukelti neįprastą nuovargį; jei švirkščiatės vaistą patys ar duodate jo vaikui, darykite tai prieš miegą.

Vartokite IntronA tiksliai taip, kaip paskyrė gydytojas. Neviršykite rekomenduojamos dozės ir vartokite IntronA tiek ilgai, kiek paskirta.

Ką daryti pavartojus per didelę IntronA dozę?

Kiek galima greičiau kreipkitės į savo gydytoją ar kitą medicinos specialistą.

Pamiršus pavartoti IntronA

Jei leidžiatės vaistą pats ar prižiūrite IntronA ir ribavirino derinį vartojantį vaiką, su(si)švirkškite rekomenduojamą dozę iškart po to, kai prisiminėte, ir tęskite gydymą kaip įprasta. Praleidus dozę, vėliau vietoj jos dvigubos dozės vartoti negalima. Jei turite švirkštis vaistą kasdien ir netyčia praleidote visos dienos dozę, tęskite gydymą įprasta doze kitą dieną. Prireikus kreipkitės į gydytoją ar vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Nors ne visi šalutinio poveikio atvejai gali pasitaikyti, jiems atsiradus gali prireikti medikų pagalbos.

Psichika ir centrinė nervų sistema

Kai kuriems pacientams, vartojantiems IntronA derinyje su ribavirinu, pasireiškia depresija, o kai kuriems – mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, mintys apie savižudybę ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus). Kai kurie iš tikrųjų nusižudo. Būtinai kreipkitės pagalbos, jei pastebite, jog apima depresija ar turite minčių apie savižudybę, ar pasikeitė Jūsų elgesys. Jums gali prireikti šeimos nario ar artimo draugo pagalbos įvertinant depresijos požymius ar pokyčius Jūsų elgesyje.

IntronA ir ribavirinu gydomi *vaikai ir paaugliai* turi ypatingą polinkį į depresiją. Nedelsiant susisiekite su gydančiu gydytoju ar kreipkitės medicininio gydymo, jei pastebite bet kokius neįprastus vaiko elgesio simptomus, jei jis jaučiasi prislėgtas ar jaučia norą žaloti save ar kitus.

Augimas ir vystymasis (vaikams ir paaugliams)

Vienerius metus trukusio gydymo IntronA ir ribavirino deriniu metu kai kurie vaikai ir paaugliai nepaaugo ar nepriaugo tiek kūno masės, kiek tikėtasi. Keletas vaikų per 10-12 metų po gydymo pabaigos nepasiekė įprasto augimo tempo.

Bet kuriuo iš toliau nurodyto šalutinio poveikio atveju nutraukite IntronA vartojimą ir nedelsdami praneškite savo gydytojui ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių:

- rankų, pėdų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos ar gerklės tinimas, dėl kurio gali būti sunku ryti ar kvėpuoti; dilgėlinė; alpimas.

Visi šie šalutinio poveikio atvejai labai rimti. Jie gali reikšti labai sunkią alerginę reakciją į IntronA. Jums gali prireikti skubios medicinos pagalbos ar hospitalizacijos. Tokio labai sunkaus šalutinio poveikio atvejai labai reti.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jei atsiranda kuris nors toliau nurodytas šalutinis poveikis:

- krūtinės skausmas ar nuolatinis ir sunkus kosulys; nereguliarus ar greitas širdies plakimas; dusulys, sumišimas; sunku išlikti budriam, tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas rankose ar pėdose; traukuliai (konvulsijos); miego, mąstymo ar koncentracijos problemos; pakitusi psichinė būklė; mintys apie savižudybę, mėginimas nusižudyti, pasikeitęs ar agresyvus elgesys (kartais nukreiptas prieš kitus); haliucinacijos; smarkus pilvo skausmas; juodos ar į dervą panašios išmatos; kraujas išmatose ar šlapime; stiprus kraujavimas iš nosies; vaškinis pablyškimas, didelis cukraus kiekis kraujyje; karščiavimas ar šalčio krėtimas, praėjus kelioms gydymo savaitėms, nugaros apatinės dalies skausmas ar šono skausmas, sunkus šlapinimasis, akių ar regėjimo ar klausos sutrikimai, klausos praradimas, smarkus ar skausmingas odos ar gleivinės paraudimas ar opėjimas.

Tai gali rodyti sunkų šalutinį poveikį, dėl kurio reikia skubiai kreiptis į gydytoją. Gydytojas ištirs kraują ir nustatys, ar baltųjų kraujo kūnelių (ląstelių, kovojančių su infekcija), raudonųjų kraujo kūnelių (geležį ir deguonį pernešančių ląstelių), trombocitų (kraujo krešėjimo ląstelių) skaičius bei kiti laboratoriniai rodmenys yra priimtini. Buvo gauta pranešimų apie vidutinio sunkumo, ir dažniausiai grįžtamą, visų trijų tipų kraujo elementų – baltųjų kraujo kūnelių, raudonųjų kraujo kūnelių ir trombocitų – skaičiaus sumažėjimą.

Pradėjus gydymą IntronA gali atsirasti į gripą panaši reakcija – karščiavimas, nuovargis, galvos skausmas, raumenų skausmas, sąnarių skausmas, šalčio krėtimas, sustingimas. Atsiradus šioms simptomams gydytojas gali skirti paracetamolio.

Toliau nurodomi galimi šalutinio poveikio reiškiniai yra suskirstyti pagal pasireiškimo dažnį.

Labai dažni	(pasireiškia daugiau nei 1 iš 10 vartotojų).
Dažni	(pasireiškia 1-10 iš 100 vartotojų).
Nedažni	(pasireiškia 1-10 iš 1 000 vartotojų).
Reti	(pasireiškia 1-10 iš 10 000 vartotojų).
Labai reti	(pasireiškia mažiau nei 1 iš 10 000 vartotojų).
Dažnis nežinomas	(negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Buvo gauta pranešimų apie toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Labai dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Skausmas, patinimas ir paraudimas ar odos pakenkimas injekcijos vietoje, plaukų slinkimas, svaigulys, apetito pasikeitimas, skrandžio ar pilvo skausmas, viduriavimas, pykinimas (šleikštulys), virusinė infekcija, depresija, emocinis labilumas, nemiga, nerimas, gerklės skausmas ir skausmingas rijimas, nuovargis, šalčio krėtimas, sustingimas, karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, bendro diskomforto pojūtis, galvos skausmas, svorio mažėjimas, vėmimas, dirglumas, silpnumas, nuotaikų permainingos, kosulys (kartais smarkus), dusulys, niežėjimas, sausa oda, išbėrimas, staigus ir aštrus raumenų skausmas, sąnarių skausmas, skeleto raumenų skausmas, laboratorinių kraujo tyrimų rodiklių pokyčiai, tarp jų sumažėjęs baltųjų kraujo kūnelių kiekis. Kai kuriems vaikams sulėtėjo augimas (ūgio ir svorio).

Dažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Troškulys, dehidratacija, aukštas kraujospūdis, migrena, tonzilių patinimas, kraujo priplūdymas į veidą ir kaklą, menstruacijų sutrikimai, sumažėjęs lytinis potraukis, makšties problemos, krūtų skausmas, sėklidžių skausmas, skydliaukės problemos, paraudusios dantenos, burnos džiūvimas, paraudusi ar skausminga burnos gleivinė ar liežuvis, danties skausmas ar sutrikimas, *herpes simplex* (paprastoji pūslelinė), skonio pakitimas, sutrikęs virškinimas, dispepsija (rėmuo), vidurių užkietėjimas, padidėjusios kepenys (kepenų problemos, kartais sunkios), viduriavimas, vaikams šlapinimo nelaikymas naktį, sinusų uždegimas, bronchitas, akių skausmas, ašarų latako problemos, konjunktyvitas („raudonos akys“), sujaudinimas, mieguistumas, vaikščiojimas per miegus, elgesio problemos, nervingumas, užsikimšusi ar tekanti nosis, čiaudulys, dažnas kvėpavimas, blyški ar paraudusi oda, kraujosruvos, odos arba nagų problemos, psoriazė (nauja ar pasunkėjusi), padidėjęs prakaitavimas, padidėjęs poreikis šlapintis, lengvas drebėjimas, sumažėjęs jautrumas lytėjimui, artritas.

Nedažnai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Bakterinė infekcija, dilgčiojimas ir perikarditas (širdiplėvės uždegimas).

Retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Plaučių uždegimas.

Labai retai pasireiškiantis šalutinis poveikis

Žemas kraujospūdis, veido patinimas, diabetas, kojų mėšlungis, nugaros skausmas, inkstų problemos, nervo pažeidimas, kraujuojančios dantenos, aplazinė anemija. Nustatyta eritropoezės lastelių aplazijos, būklės, kai organizmas nustoja gaminti arba per mažai gamina raudonųjų kraujo ląstelių, atvejų. Ji sukelia sunkią anemiją, kurios vienais iš simptomų galėtų būti neįprastas nuovargis ir silpnumas.

Labai retais atvejais pasitaikė sarkoidozė (liga, kuriai būdingas nuolatinis karščiavimas, svorio mažėjimas, sąnarių skausmas ir patinimas, odos pažeidimai ir patinusios liaukos). Sąmonės praradimas pasitaikė labai retai, dažniausiai senyviems pacientams, gydomiems didelėmis dozėmis. Pastebėta insulto (smegenų kraujotakos sutrikimo) atvejų. Atsiradus bet kuriam iš šių simptomų nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Šalutinis poveikis, kurio dažnis nežinomas

Užregistruota apydančio (pažeidžiant danteną) ir dantų sutrikimų, pakitusios liežuvio spalvos, pakitusio mąstymo, sąmonės praradimo, ūminių padidėjusio jautrumo reakcijų, tarp jų dilgėlinės, angioedemos (rankų, kojų, kulkšnių, veido, lūpų, burnos arba gerklės patinimo, galinčio apsunkinti rijimą ar kvėpavimą), bronchų spazmo ir anafilaksijos (sunkios viso kūno alerginės reakcijos) atvejų, tačiau jų pasireiškimo dažnis nėra žinomas.

Be to, vartojusiems IntronA pastebėti *Vogt-Koyanagi-Harada* sindromo (autoimuninis uždegiminis sutrikimas, pakenkiantis akis, odą, ausų membranas, smegenis ir stuburą) atvejai, mintys apie pasikėsinimą į kitų žmonių gyvybę, manija (perdėtas arba neturintis priežasties entuziazmas), bipoliniai sutrikimai (nuotaikos sutrikimai, pasižymintys vienas kitą keičiančiais liūdesio ir susijaudinimo epizodais), stazinis širdies nepakankamumas ir skystis perikardo ertmėje (skysčio susikaupimas atsirandantis tarp perikardo (širdiplėvės) ir širdies), plaučių fibrozė (plaučių randėjimas) bei pakartotinis hepatito B suaktyvėjimas (hepatito B ligos atsinaujinimas) pacientams, užkrėstiems ir HCV, ir HBV.

Plautinė arterinė hipertenzija – tai liga, dėl kurios smarkiai susiaurėja plaučių kraujagyslės, todėl padidėja kraujospūdis kraujagyslėse, kuriomis kraujas teka iš širdies į plaučius. Tai gali nutikti visų pirma tiems pacientams, kuriems nustatyta tam tikrų rizikos veiksnių, pvz., ŽIV infekuotiems pacientams ar pacientams, turintiems sunkių kepenų veiklos sutrikimų (sergantiems ciroze). Šis šalutinis reiškinys gali pasireikšti įvairiais gydymo laikotarpio momentais, paprastai praėjus keliems mėnesiams nuo gydymo IntronA pradžios.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojai. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti IntronA

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant pakuotės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Negalima užšaldyti.

Trumpai gabenant nepaaruotą vaistą galima laikyti ne šaldytuve ar žemesnėje negu 25 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 7 dienas iki kol jis bus suvartotas. Šių septynių dienų laikotarpiu IntronA gali būti bet kada vėl perkeltas atgal į šaldytuvą. Jei vaistas per 7 dienas nesuvartojamas, jį reikia išmesti.

Atidarius vaistas gali būti laikomas 2 °C – 8 °C temperatūroje 28 dienas.

Pastebėjus išvaizdos pokyčių, šio vaisto vartoti negalima.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

IntronA sudėtis

- Veiklioji medžiaga – rekombinantinis alfa-2b-interferonas. Viename flakone yra 25 milijonai TV 2,5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos: dinatrio fosfatas, bevandenis, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, dinatrio edetatas, natrio chloridas, m-krezolis, polisorbitas 80, injekcinis vanduo.

- Viename tirpalo ml yra 10 milijonų TV alfa-2b-interferono.

IntronA išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tiekiamas IntronA injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus ir bespalvis tirpalas yra patalpintas stikliniame flakone.

IntronA pakuotės yra dvylikos skirtingų dydžių:

- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 6 injekcinės adatos ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 1 flakonas, 6 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 12 tamponų
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų (po 1 ml), 12 injekcinių adatų ir 24 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 24 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 2 flakonai, 12 injekcinių švirkštų su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 24 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai (po 1 ml), 72 injekcinės adatos ir 144 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis ir jų apsaugos prietaisais (po 1 ml) ir 144 tamponai
- pakuotė, kurioje yra 12 flakonų, 72 injekciniai švirkštai su pritvirtintomis adatomis (po 1 ml) ir 144 tamponai

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas:

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

Gamintojas:

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 44824000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: + 386 1 5204201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd_lv@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

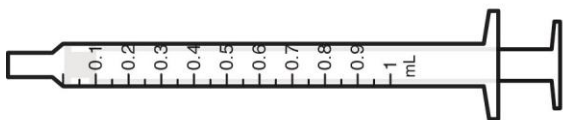
<http://www.ema.europa.eu>.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su nepritvirtinta adata



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis vaisto patys, jei nesate tikri, kad gerai suprantate, kaip reikia atlikti šią injekcijos procedūrą.

Pasiruošimas

Iš pradžių susirinkite visus reikalingus dalykus:

- flakoną su IntronA injekciniu tirpalu;
- švirkštą (pavyzdžiui, 1 ml);
- adatą poodinei injekcijai (pvz., 0,4 mm × 13 mm (27 dydis));
- tamponą.

Rūpestingai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite nuo flakono dangtelį. Jei tai daugiadozis flakonas, Jums reikės nuimti dangtelį tik tada, kai ruošite pirmą dozę. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje.

Išimkite iš pakuotės švirkštą. Nelieskite švirkšto galiuko. Paimkite adatą ir tvirtai uždėkite ją ant švirkšto galiuko.

Nuimkite adatos apsaugą neliesdami adatos ir traukdami stūmoklį iki ribos, kuri parodo gydytojo paskirtą dozę, prileiskite į švirkštą oro.

Laikykite IntronA tirpalo flakoną vertikaliai, rankomis nepaliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įstatykite adatą į flakoną su IntronA tirpalu ir prileiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną ir švirkštą viena ranka. Įsitikinkite, ar adatos galas yra IntronA tirpale. Kita, laisva, ranka galite judinti stūmoklį. Lėtai traukite stūmoklį atgal, įtraukdami į švirkštą gydytojo nurodytą dozę.

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jei matote burbuliukų, šiek tiek patraukite stūmoklį atgal; švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kol burbuliukai išnyks. Lėtai stumkite stūmoklį atgal iki teisingos dozės.

Kiekis, pritraukiamas pagal nustatytą dozę:

Kiekis (ml)	Dozės atitikmuo (milijonais TV), kai yra vartojamas IntronA 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Vėl uždėkite adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant lygaus paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jei tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Patikrinkite tirpalą prieš švirkšdamiesi: jis turėtų būti skaidrus ir bespalvis. Nenaudokite tirpalo, jei pasikeitusi jo spalva arba jame matyti dalelių. Dabar galite atlikti dozės injekciją.

Tirpalo įšvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausia vieta injekcijai – audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis: šlaunis, viršutinės rankos dalies išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos), pilvas (išskyrus bambą ar juosmenį). Jei esate labai liesas, injekcijai pasirinkite tik šlaunį ar rankos išorinę pusę.

Kas kartą keiskite injekcijos vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktą vietą. Palaukite, kol išdžius. Nuimkite adatos apsauginį dangtelį. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka laikykite švirkštą kaip pieštuką. Įbeskite adatą į suimtą odą 45° – 90° kampų. Sušvirkškite tirpalą, švelniai spausdami stūmoklį iki galo.

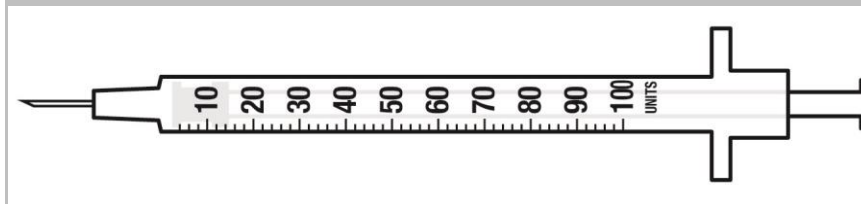
Ištraukite adatą iš odos. Jei reikia, kelias sekundes ant injekcijos vietos palaikykite prispaudę sterilios marlės gabalėlį. Nemasazuokite injekcijos vietos. Jei kraujuoja, užsilipinkite pleistrą.

Flakoną ir injekcijos priemones reikia išmesti. Švirkštą ir adatą saugiai išmeskite į uždarą talpyklę. Daugiadozius flakonus nepamirškite padėti atgal į šaldytuvą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su pritvirtinta adata



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis Introna. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis Introna. Nebandykite švirkštis patys, jeigu nesate tikri, kad gerai viską supratote ir žinote šios procedūros reikalavimus.

Pasiruošimas

Prieš pradėdami paaimkite visus reikalingus dalykus:

- Introna injekcinio tirpalo flakoną;
- švirkštą su pritvirtinta adata injekcijai po oda;
- tamponą.

Švariai nusiplaukite rankas.

Introna dozės matavimas

Nuimkite flakono dangtelį. Jeigu flakonas daugiadozis, dangtelį reikia nuimti tik prieš ruošiant pirmą dozę. Tamponu nuvalykite guminį kamštį Introna tirpalo flakono viršuje.

Išimkite švirkštą iš pakuotės. Užtikrinkite, kad adata su jos apsauga yra tvirtai pritvirtinti prie švirkšto, spausdami ir tuo pačiu sukdami adatos apsaugą.

Nuimkite adatos apsaugą, neliesdami adatos, ir pripildykite švirkštą oro, traukdami stūmoklį iki žymos, kuri rodo gydytojo paskirtą dozę.

Laikykite Introna flakoną vertikaliai, rankomis neliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įdurkite adatą į Introna tirpalo flakoną ir suleiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną su švirkštu žemyn, laikydami juos vienoje rankoje. Patikrinkite, ar adatos viršūnė yra Introna tirpale. Kita ranka bus laisva, ją galėsite valdyti stūmoklį. Lėtai traukdami stūmoklį atgal, įtraukite į švirkštą gydytojo paskirtą dozę.

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu jų pastebėtumėte, tai patraukite stūmoklį truputį atgal ir švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kad burbuliukai išnyktų. Paskui lėtai stumkite stūmoklį atgal iki reikiamos dozės.

Tūris, kurį reikia įtraukti, pagal atitinkamas dozes:

Tūris (ml)	Atitinkama Introna 25 milijonų TV/2,5 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo dozė (milijonai TV)
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Uždėkite atgal adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant plokščio paviršiaus.

Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jeigu tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Pažiūrėkite prieš švirkšdamiesi, ar tirpalas skaidrus ir bespalvis. Nevartokite tirpalo, jei pakitusi jo spalva arba matosi dalelių. Dabar galite susileisti dozę.

Tirpalo sušvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausiai tam tinka audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis – tai šlaunis, žasto išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos) ir pilvas (išskyrus bambą bei juosmenį). Jei esate labai liesas, vaisto leiskitės tik į šlaunį arba išorinę žasto pusę.

Kiekvieną kartą švirkškite vis į kitą vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktos vietos odą. Palaukite, kol ji išdžius. Nuimkite adatos apsaugą. Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka, laikydami švirkštą kaip pieštuką, įdurkite adatą į suimtą odą 45–90° kampu. Sušvirkškite tirpalą, švelniai nuspausdami stūmoklį iki galo. Ištraukite adatą iš odos, nekeisdami jos krypties. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite injekcijos vietą prispaustą mažu tvarsčiu arba sterilios marlės gabalėliu. Jos masažuoti negalima. Jei kraujuoja, prilipinkite pleistrą.

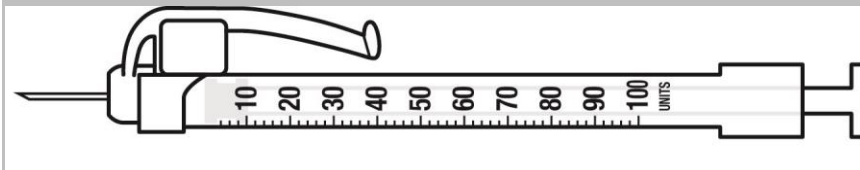
Flakonas ir injekcijos priemonės yra vienkartiniai, todėl suleidus vaisto juos reikia išmesti.

Švirkštą su pritvirtinta adata saugiai išmeskite uždarytoje talpyklėje. Jei flakonas daugkartinis, neužmirškite jo padėti atgal į šaldytuvą.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

KAIP PAČIAM ŠVIRKŠTIS INTRONA

Švirkštas su pritvirtinta adata ir jos apsaugos prietaisu



Toliau paaiškinama, kaip pačiam švirkštis IntronA. Prašome atidžiai perskaityti šiuos nurodymus ir nuosekliai jų laikytis. Jūsų gydytojas ar jo padėjėjas pamokys Jus, kaip pačiam švirkštis IntronA. Nebandykite švirkštis patys, jeigu nesate tikri, kad gerai viską supratote ir žinote šios procedūros reikalavimus.

Pasiruošimas

Prieš pradėdami paimkite visus reikalingus dalykus:

- IntronA injekcinio tirpalo flakoną;
- 1 ml švirkštą su pritvirtinta adata ir jos apsaugos prietaisu (BD SafetyGlide švirkštą);
- tamponą.

Švariai nusiplaukite rankas.

IntronA dozės matavimas

Nuimkite flakono dangtelį. Jeigu flakonas daugiadozis, tai dangtelį reikia nuimti tik prieš ruošiant pirmą dozę. Tamponu nuvalykite guminį kamštį IntronA tirpalo flakono viršuje.

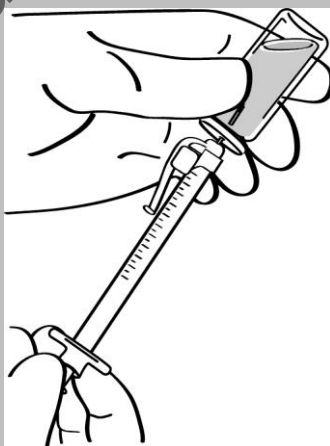
Išimkite švirkštą iš pakuotės. Pasukiokite adatos apsaugos prietaisą, kad įžiūrėtumėte skysčio paviršių ir skalę.

Nuimkite adatos apsaugą, neliesdami adatos, ir pripildykite švirkštą oro, traukdami stūmoklį iki žymos, kuri rodo gydytojo paskirtą dozę.

Laikykite IntronA flakoną vertikaliai, rankomis neliesdami nuvalyto flakono viršaus.

Įdurkite adatą į IntronA tirpalo flakoną ir suleiskite į flakoną oro.

Apverskite flakoną su švirkštu žemyn, laikydami juos vienoje rankoje. Patikrinkite, ar adatos viršūnė yra IntronA tirpale. Kita ranka bus laisva, ją galėsite valdyti stūmoklį. Lėtai traukdami stūmoklį atgal, įtraukite į švirkštą gydytojo paskirtą dozę (A piešinys).



A piešinys

Ištraukite adatą iš flakono ir patikrinkite, ar švirkšte nėra oro burbuliukų. Jeigu jų pastebėtumėte, tai patraukite stūmoklį truputį atgal ir švelniai patapšnokite švirkštą, laikydami jį adata į viršų, kad burbuliukai išnyktų. Paskui lėtai stumkite stūmoklį atgal iki reikiamos dozės.

Tūris, kurį reikia įtraukti, pagal atitinkamas dozes:

Tūris (ml)	Atitinkama IntronA 25 milijonai TV/2,5 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo dozė (milijonai TV)
0,25	2,5
0,5	5
1	10
1,5	15
2	20
2,5	25

Uždėkite atgal adatos apsaugą ir padėkite švirkštą su adata ant plokščio paviršiaus.

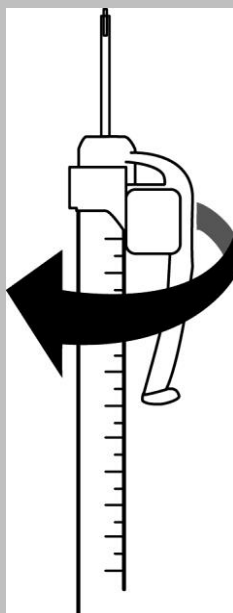
Tirpalas turi būti kambario temperatūros (iki 25 °C). Jeigu tirpalas šaltas, pašildykite švirkštą tarp delnų. Pažiūrėkite prieš švirkšdamiesi, ar tirpalas skaidrus ir bespalvis. Nevartokite tirpalo, jei pakitusi jo spalva arba matosi dalelių. Dabar galite susileisti dozę.

Tirpalo sušvirkštimas

Pasirinkite injekcijos vietą. Geriausiai tam tinka audiniai, kur tarp odos ir raumenų yra riebalų sluoksnis – tai šlaunis, žasto išorinis paviršius (čia jums gali prireikti kito žmogaus pagalbos) ir pilvas (išskyrus bambą bei juosmenį). Jei esate labai liesas, vaisto leiskitės tik į šlaunį arba išorinę žasto pusę.

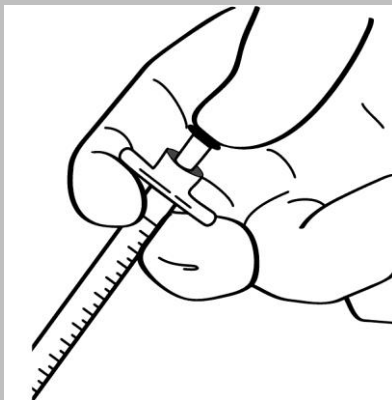
Kiekvieną kartą švirkškite vis į kitą vietą.

Nuvalykite ir dezinfekuokite injekcijai pasirinktos vietos odą. Palaukite, kol ji išdžius. Nuimkite adatos apsaugą. Kad būtų patogiau susileisti vaisto, adatos apsaugos prietaisą galima sukioti (B piešinys).



B piešinys

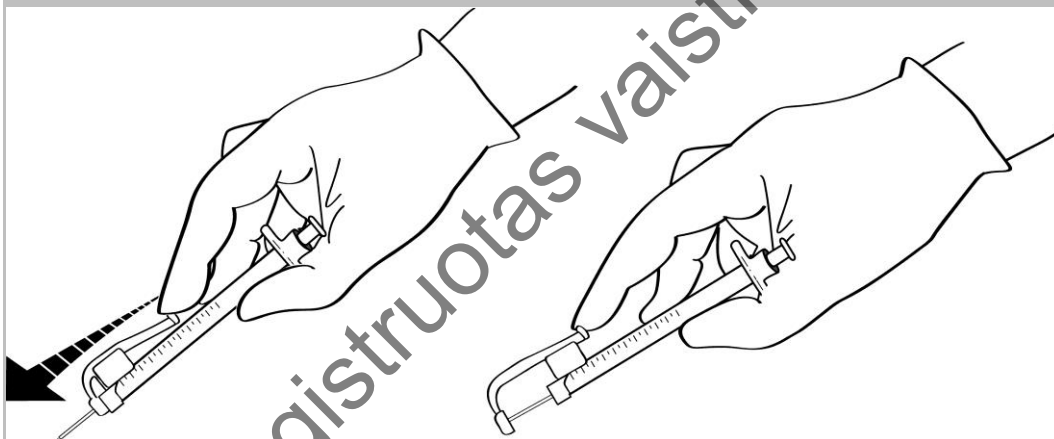
Viena ranka suimkite odos klostę. Kita ranka, laikydami švirkštą kaip pieštuką, įdurkite adatą į suimtą odą 45–90° kampu. Sušvirkškite tirpalą, švelniai nuspausdami stūmoklį iki galo (C piešinys).



C piešinys

Ištraukite adatą iš odos, nekeisdami jos krypties. Jei reikia, kelias sekundes palaikykite injekcijos vietą prispaustą mažu tvarsčiu arba sterilios marlės gabalėliu. Jos masažuoti negalima. Jei kraujuoja, prilipinkite pleistrą.

Flakonas ir injekcijos priemonės yra vienkartiniai, todėl suleidus vaisto juos reikia išmesti. Ištraukę adatą iš injekcijos vietos, suaktyvinkite švirkšto apsaugos mechanizmą, nustumdami tam skirtą kotelį į priekį iki galo, kad jis uždengtų adatos viršūnę (D piešinys). Pažiūrėkite, ar kotelis nustumtas iki galo ir uždengta adatos viršūnė. Jeigu suaktyvinti švirkšto apsaugos mechanizmo nepavyktų, nedelsdami išmeskite jį į tinkamą aštrių atliekų talpyklę. Švirkštą su pritvirtinta adata saugiai išmeskite uždarytoje talpyklėje. Jei flakonas daugiartinis, neužmirškite jo padėti atgal į šaldytuvą.



D piešinys

Igaliotas atstovas
BD, Laagstraat 57, B-9140
Temse, Belgija