

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **BIJLAGE I**

### **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IntronA 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon oplossing voor injectie of voor infusie bevat 3 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E. coli* door recombinant DNA-technologie, in 0,5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.  
Heldere en kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Chronische hepatitis B

Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van DNA van hepatitis B-virus (HBV-DNA) en hepatitis B-antigeen (HBsAg)), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

#### Chronische hepatitis C

Alvorens behandeling met IntronA te starten, zou aandacht gegeven moeten worden aan de resultaten van klinische studies waarin IntronA wordt vergeleken met gepegyleerd interferon (zie rubriek 5.1).

#### *Volwassen patiënten*

IntronA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor hepatitis C-virus RNA (HCV-RNA) (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt IntronA het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten*

IntronA, in combinatie met ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot volwassenheid is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.

De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben (zie rubriek 4.4).

#### Haarcelleukemie

Behandeling van patiënten met haarcelleukemie.

### Chronische myeloïde leukemie

#### *Monotherapie*

Behandeling van volwassen patiënten met positieve chronische myeloïde leukemie met Philadelphia-chromosoom of een bcr/abl-translocatie.

Klinische ervaring geeft aan dat een hematologische en cytogenetische major/minor respons mogelijk is bij de meerderheid van de behandelde patiënten. Een major cytogenetische respons wordt bepaald door  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> leukemische cellen in het beenmerg terwijl een minor respons  $\geq 34\%$  is, maar  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> cellen in het beenmerg.

#### *Combinatietherapie*

Er is aangetoond dat de combinatie van interferon-alfa-2b met cytarabine (Ara-C), toegediend gedurende de eerste 12 maanden behandeling, de incidentie van major cytogenetische respons significant verhoogt en de totale overleving na drie jaar significant verhoogt in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

### Multipel myeloom

Als onderhoudstherapie bij patiënten waarbij een objectieve remissie is bereikt (meer dan 50 % vermindering van het myelomaciwit) na een initiële inductiechemotherapie.

Recent klinisch onderzoek geeft aan dat een onderhoudstherapie met interferon-alfa-2b de plateaufase verlengt; een effect op de totale overleving is echter niet onomstotelijk bewezen.

### Folliculair lymfoom

Als adjuvanstherapie bij een geschikte combinatie-inductiechemotherapie zoals een CHOP- of gelijkaardige kuur bij de behandeling van folliculair lymfoom met een hoge tumorlast. Men spreekt van een hoge tumorlast als ten minste één van de volgende factoren aanwezig is: omvangrijke tumormassa ( $> 7$  cm), betrokkenheid van drie of meer lymfeklieren (elk  $> 3$  cm), systemische symptomen (gewichtsverlies  $> 10\%$ , pyrexie  $> 38^\circ\text{C}$  gedurende meer dan 8 dagen of nachtelijk zweten), splenomegalie tot voorbij de navel, obstructie van belangrijke organen of compressiesyndroom, orbitale of epidurale betrokkenheid, sereuze effusie of leukemie.

### Carcinoïdtumoren

Behandeling van carcinoïdtumoren met lymfeklieren of levermetastasen en met ‘carcinoïdsyndroom’.

### Maligne melanoom

Als adjuvanstherapie bij patiënten die na chirurgie vrij van ziekte zijn maar die een hoog risico op systemische recidieven hebben, bijvoorbeeld patiënten met primaire of terugkerende (klinische of pathologische) betrokkenheid van lymfeklieren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Geschikte doseringsvorm en sterkte moeten gekozen worden.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met IntronA voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met IntronA stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

### Chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulocyten  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombocyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), ernstige neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) of ernstige trombocytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Zet de behandeling met IntronA stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

### Chronische hepatitis C

#### *Volwassenen*

Een dosis van 3 miljoen IE IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten*

Een dosis van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine capsules voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die  $< 47$  kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank.).

#### *Recidiverende patiënten (volwassenen)*

IntronA wordt toegediend in combinatie met ribavirine. Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (volwassenen)*

De werkzaamheid van IntronA wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. IntronA alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

#### *- IntronA in combinatie met ribavirine*

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd  $> 40$  jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

#### *- IntronA alleen*

De optimale duur van behandeling met IntronA alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met IntronA alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (kinderen en adolescenten)*

De werkzaamheid en veiligheid van IntronA in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met IntronA/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van  $< 2 \log_{10}$  ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

#### Haarcelleukemie

De aanbevolen dosis bedraagt 2 miljoen IE/m<sup>2</sup> subcutaan toegediend driemaal per week (om de andere dag) voor patiënten met of zonder splenectomie. Voor de meeste patiënten met haarcelleukemie treedt de normalisatie van één of meer hematologische parameters op binnen één tot twee maanden behandeling met IntronA. De verbetering van alle drie hematologische parameters (granulocyten, bloedplaatjes en hemoglobineconcentratie) kan zes maanden of meer vergen. Deze therapie dient te worden voortgezet, tenzij de ziekte snel verergert of ernstige intolerantieverschijnselen optreden.

#### Chronische myeloïde leukemie

De aanbevolen dosis IntronA bedraagt 4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks subcutaan toegediend. Sommige patiënten vertoonden een verbetering met 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA dagelijks subcutaan toegediend in combinatie met cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan toegediend gedurende 10 dagen per maand (tot een maximale dagelijkse dosis van 40 mg). Dien de maximaal getolereerde dosis IntronA (4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag) toe om de hematologische remissie te behouden, wanneer het aantal witte bloedcellen onder controle is.

De behandeling met IntronA moet worden stopgezet na 8 tot 12 weken behandeling indien niet ten minste een gedeeltelijke hematologische remissie of een klinisch relevante cytoreductie wordt bereikt.

#### Multipel myeloom

##### *Onderhoudsbehandeling*

Bij patiënten die na een initiële inductiechemotherapie in de plateaufase zijn (meer dan 50 % reductie van het myelomaeiwit) kan een dosis interferon-alfa-2b van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> driemaal per week (om de andere dag) als monotherapie subcutaan toegediend worden.

#### Folliculair lymfoom

De dosis van interferon-alfa-2b, als adjuvanstherapie bij chemotherapie, bedraagt 5 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) voor een periode van 18 maanden. CHOP- of gelijkaardige kuur wordt geadviseerd, maar klinische ervaring is slechts beschikbaar met CHVP (combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide en prednisolon).

#### Carcinoïdtumor

De gebruikelijke dosis bedraagt 5 miljoen IE (3 tot 9 miljoen IE), subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag). Bij patiënten met een gevorderde aandoening kan een dagelijkse dosis van 5 miljoen IE vereist zijn. De behandeling moet tijdens en na een chirurgische ingreep tijdelijk stopgezet worden. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt reageert op de behandeling met interferon-alfa-2b.

### Maligne melanoom

Als inductiebehandeling wordt een dosis van 20 miljoen IE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b per dag gedurende 4 weken, 5 dagen per week intraveneus toegediend; de berekende dosis interferon-alfa-2b wordt aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie toegevoegd en toegediend als een infuus over een periode van 20 minuten (zie rubriek 6.6). Als onderhoudsbehandeling bedraagt de aanbevolen dosis 10 miljoen IE/m<sup>2</sup> gedurende 48 weken, drie dagen per week (om de andere dag) subcutaan toegediend.

Als zich tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b ernstige bijwerkingen voordoen, vooral als het aantal granulocyten daalt tot < 500/mm<sup>3</sup> of als de verhouding alanine aminotransferase/aspartaat aminotransferase (ALAT/ASAT) stijgt tot > 5 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling tijdelijk stop tot de bijwerking verdwijnt. De behandeling met interferon-alfa-2b moet hervat worden met 50 % van de voorgaande dosis. Als de intolerantie na aanpassing van de dosis blijft bestaan of als het aantal granulocyten daalt tot < 250/mm<sup>3</sup> of als de verhouding ALAT/ASAT stijgt tot > 10 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling met interferon-alfa-2b stop.

Alhoewel de optimale (minimale) dosering voor een volledig klinisch voordeel niet bekend is, moeten de patiënten behandeld worden met de aanbevolen dosis, met verlaging van de dosis in verband met toxiciteit zoals beschreven.

IntronA kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn 'corticosteroid withdrawal'.
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.
- Combinatie van IntronA met telbivudine.

#### *Kinderen en adolescenten*

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met IntronA, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met IntronA in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met IntronA stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

##### *Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:*

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd.

Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

##### **Kinderen en adolescenten: Groei en ontwikkeling (chronische hepatitis C)**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langeretermijngegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21 % van de kinderen (n=20), ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel.

##### *Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispuurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op de seksuele rijping.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met IntronA. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

#### *Bijwerkingen zoals verlenging van de coagulatieparameters en leverabnormaliteiten*

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met IntronA worden beëindigd. IntronA verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose.

Zet de behandeling met IntronA stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Elke patiënt die gedurende een behandeling met IntronA een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Hypotensie*

Hypotensie kan tijdens de behandeling met IntronA of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### *Noodzaak tot hydratatie*

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met IntronA daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

#### *Pyrexie*

Aangezien pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

#### *Patiënten met een verzwakte medische conditie*

IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

#### *Longziekten*

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van

longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. -Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

#### *Oculaire bijwerkingen*

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

#### *Bewustzijnsdaling, coma en encefalopathie*

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses IntronA.

#### *Patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen*

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

#### *Hypertriglyceridemie*

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

#### *Patiënten met psoriasis en sarcoïdose*

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van IntronA bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### *Afstoting van nier- en levertransplantaten*

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

#### *Auto-antilichamen en auto-immuunziekten*

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8). Gevallen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het

VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

#### Gelijktijdige chemotherapie

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de behandeling met het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor de gelijktijdig toegediende chemotherapeutica (zie rubriek 4.5). Als IntronA wordt gebruikt met hydroxycarbamide, kan de frequentie en ernst van cutane vasculitis toenemen.

#### Chronische hepatitis C

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

##### *Monotherapie*

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met IntronA voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met IntronA werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee IntronA de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met IntronA. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met IntronA kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met IntronA symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met IntronA worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met IntronA heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten).

##### *Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten*

Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met IntronA te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met IntronA mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

### *HCV/hiv Co-infectie*

Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/hiv en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien IntronA en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

### *Gelijktijdige infectie met HCV/HBV*

Gevalen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige consequenties) zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gecontroleerd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

### *Dentale en periodontale stoornissen*

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

### Laboratoriumbepalingen

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met IntronA.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALAT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met IntronA, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALAT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALAT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Bij patiënten behandeld voor een maligne melanoom moeten de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen (WBC) evenals hun differentiatie tijdens de inductiefase van de behandeling wekelijks worden gevolgd en maandelijks tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.

### Effect op de vruchtbaarheid

Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van IntronA

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en IntronA moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van IntronA met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer IntronA wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur) (zie rubriek 4.4).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van IntronA met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. IntronA mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Therapie met ribavirine is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

#### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van IntronA bij vruchtbare mannen.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met IntronA, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m<sup>2</sup>/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m<sup>2</sup>/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Pyrexie en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

#### Volwassenen

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE IntronA driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van IntronA alleen of in combinatie met ribavirine

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen |
|-----------------------|--------------|
|-----------------------|--------------|

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Niet bekend:      | Faryngitis*, virale infectie*<br>Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis<br>Bacteriële infectie<br>Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis<br>Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnficeerd zijn met HCV/HBV                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:             | Leukopenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie<br>Aplastische anemie<br><i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura                                                                                                                                                                                          |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                 | Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose<br>Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                     |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                      | Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup><br>Diabetes, verergerde diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                         | Anorexie<br>Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst<br>Hyperglykemie, hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , verhoogde eetlust                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psychische aandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Depressie, insomnia, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, zenuwachtigheid<br>Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido<br>Zelfmoordgedachten<br>Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties<br>Moordzuchtige ideeën, verandering van de psychische toestand <sup>§</sup> , manie, bipolaire stoornissen      |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:  | Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond<br>Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, somnolentie, smaakverandering<br>Perifere neuropathie<br>Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie<br>Mononeuropathieën, coma <sup>§</sup>                                                           |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Niet bekend:                                     | Wazig zien<br>Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog<br>Retinale bloedingen <sup>§</sup> , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader <sup>§</sup> , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina <sup>§</sup><br>Sereuze ablatio retinae |

|                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                                                                                                                 | Vertigo, tinnitus<br>Gehoorverlies, gehoorstoornis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Hartaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                                                                                                                                 | Palpaties, tachycardie<br>Pericarditis<br>Cardiomyopathie<br>Myocardinfarct, cardiale ischemie<br>Congestief hartfalen, pericardiale effusie, aritmie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                                                                                                                                 | Hypertensie<br>Perifere ischemie, hypotensie <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:<br><b>Maagdarmstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br><br>Niet bekend: | Dyspneu*, hoesten*<br>Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest<br>Longinfiltraten <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup><br>Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie <sup>#</sup><br><br>Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie<br>Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang<br>Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees<br>Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS <sup>§</sup> , tongpigmentatie |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                                                                                                                            | Hepatomegalie<br>Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:                                                                                                                                                 | Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie<br>Psoriasis (nieuw of verergerd) <sup>§</sup> , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening<br>Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                                                                                         | Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel<br>Artritis<br>Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                                                                                                                        | Frequent urineren<br>Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                                                                                                                                                                          | Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br>Zeer zelden: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise<br>Pijn op de injectieplaats<br>Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                                        | Gewichtsverlies                                                                                                                                                                                                                                                                      |

\*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met IntronA alleen

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer IntronA alleen werd gebruikt.

De bijwerkingen die waargenomen werden met hepatitis C zijn representatief voor de bijwerkingen die werden gerapporteerd wanneer IntronA toegediend wordt voor andere indicaties, met soms een verwachte dosis-gerelateerde toename van de incidentie. In een onderzoek waar hoge doses IntronA als ondersteunende behandeling werden toegediend aan patiënten met melanoom was de incidentie van vermoeidheid, pyrexie, myalgie, neutropenie/anemie, anorexie, nausea en braken, diarree, rillingen, griepachtige symptomen, depressie, alopecie, smaakverandering en duizeligheid bijvoorbeeld groter dan in de onderzoeken met hepatitis C-patiënten. De ernst nam ook toe bij de behandeling met hoge doses (WHO-graad 3 en 4, bij 66 % en 14 % van de patiënten respectievelijk), in vergelijking met de lichte tot matige ernst die gewoonlijk geassocieerd wordt met lagere doses. Bijwerkingen werden in het algemeen onder controle gehouden door aanpassing van de dosis.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Milde en meestal reversibele pancytopenie is gemeld. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALAT/ASAT (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

### Kinderen en adolescente patiënten

#### *Chronische hepatitis C – Combinatietherapie met ribavirine*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie van kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de

groei-vermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-upperiode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44<sup>e</sup> percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48<sup>e</sup> percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering > 15 percentiel. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met IntronA en ribavirine werd een remming van de groei waargenomen die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens de twee klinische multicenterstudies bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Tabel 2</b> Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                                                                                                                                                  | <b>Bijwerkingen</b>                                                                                                                                                        |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                           | Virale infectie, faryngitis<br>Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis |
| <b>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b><br>Vaak:                                                                             | Neoplasma (niet-gespecificeerd)                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                              | Anemie, neutropenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie                                                                                                                    |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                                         | Hypothyroïdie <sup>§</sup><br>Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisatie                                                                                                    |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                          | Anorexie<br>Hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , hyperurikemie, verhoogde eetlust                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychische stoornissen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                        | Depressie, emotionele labiliteit, insomnia<br>Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid,<br>gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst,<br>zenuwachtigheid, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie                                                                                               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                      | Hoofdpijn, duizeligheid<br>Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie,<br>hyperesthesie, verstoorde concentratie, somnolentie                                                                                                                                                                   |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Vaak:                                                         | Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht,<br>traanklierafwijking                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:                                                    | Flush, bleekheid                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Vaak:               | Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie,<br>nasale irritatie, rinorroe, niezen                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                              | Diarree, braken, nausea, abdominale pijn<br>Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis,<br>pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis,<br>gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-<br>intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang,<br>tandpijn, tandaandoening |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:                                               | Abnormale leverfunctie                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                            | Alopecia, rash<br>Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem,<br>acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring,<br>pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken,<br>toegenomen transpiratie                                                                                            |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b><br>Zeer vaak:                    | Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:                                           | Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                             | <u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis,<br>vaginale aandoening<br><u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen                                                                                                                                                                            |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de<br>injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige<br>symptomen <sup>§</sup> , malaise, prikkelbaarheid<br>Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats                                                               |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                        | Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor<br>de leeftijd) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Letsels en intoxicaties</b><br>Vaak:                                                 | Gescheurde huid                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

IntronA is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van IntronA wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met  $2,6 \times 10^8$  IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. IntronA werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreplicatie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie geïnhibeed. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

#### Chronische hepatitis B

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterfecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

#### Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon en ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van IntronA wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALAT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE IntronA werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van IntronA en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van IntronA voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van IntronA + ribavirine, in vergelijking met IntronA alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met IntronA + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen en  $\geq 80$  % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/198-580).

| <b>Tabel 3</b> Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met IntronA + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting |                                        |                                          |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV-genotype</b>                                                                                                                                  | <b>I<br/>N=503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Alle genotypes</b>                                                                                                                                | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotype 1</b>                                                                                                                                    | 9 %                                    | 29 %                                     | 33 %                               |
| Genotype 1<br>≤ 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotype 1<br>> 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotype 2/3</b>                                                                                                                                  | 31 %                                   | 65 %                                     | 79 %                               |

I IntronA (3 MIE driemaal per week)

I/R IntronA (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag)

#### *Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn*

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met hiv en HCV besmet zijn.

In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die IntronA plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

| <b>Tabel 4</b> Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na IntronA in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn |                                                                                           |                                                    |                                |                                                                                                                                 |                                                                          |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Onderzoek 1<sup>1</sup></b>                                                            |                                                    |                                | <b>Onderzoek 2<sup>2</sup></b>                                                                                                  |                                                                          |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                         | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b<br>(1,5 µg/kg/<br>week) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | IntronA<br>(3 MIE TIW) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | p-<br>waar-<br>de <sup>a</sup> | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b (100<br>of<br>150 <sup>c</sup> µg/week)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA<br>(3 MIE TIW)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | p-waar-<br>de <sup>b</sup> |

|                  |               |               |       |              |             |       |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|-------------|-------|
| Alle             | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotype 1,<br>4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129)   | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27)  | 0,007 |
| Genotype 2,<br>3 | 44 % (35/80)  | 43 % (33/76)  | 0,88  | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

### *Recidiverende patiënten*

Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan IntronA vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van IntronA alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALAT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een brede studie werden 1071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten voltooiden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

### Chronische hepatitis C bij kinderen en adolescenten

Drie klinische studies zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; twee met niet-gepegyleerd interferon en ribavirine en een met gepegyleerd interferon en ribavirine. Patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen vertoonden minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen.

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. In de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens in deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

| <b>Tabel 5</b> Aanhoudende virologische respons in niet eerder behandelde kinderen en adolescenten |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | <b>3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week<br/>+<br/>ribavirine 15 mg/kg/dag</b> |
| Totale Respons <sup>a</sup> (n=118)                                                                | 54 (46 %)*                                                                             |
| Genotype 1 (n=92)                                                                                  | 33 (36 %)*                                                                             |
| Genotype 2/3/4 (n=26)                                                                              | 21 (81 %)*                                                                             |

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

#### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie, werden 97 pediatrische chronische hepatitis C patiënten geïncubeerd, die behandeld waren in de multicenterstudies met niet-gepegyleerde interferon.

Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrische patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrische patiënten behandeld met interferon alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT-spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT-spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### *Resultaten van de klinische studie uitgevoerd met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine*

In een multicenterstudie werden kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA behandeld met 60 µg/m<sup>2</sup> peginterferon-alfa-2b plus 15 mg/kg/dag ribavirine eenmaal per week, gedurende 24 of 48 weken, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie peginterferon-alfa-2b met ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4 van de samenvattingen van de productkenmerken van peginterferon-alfa-2b en ribavirine). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

| <b>Tabel 6</b> Aanhoudende virologische respons (n <sup>a,b</sup> (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| n = 107                                                                                                                                                                         |                 |                 |
|                                                                                                                                                                                 | <b>24 weken</b> | <b>48 weken</b> |
| Alle genotypen                                                                                                                                                                  | 26/27 (96 %)    | 44/80 (55 %)    |
| Genotype 1                                                                                                                                                                      | -               | 38/72 (53 %)    |
| Genotype 2                                                                                                                                                                      | 14/15 (93 %)    | -               |
| Genotype 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                         | 12/12 (100 %)   | 2/3 (67 %)      |
| Genotype 4                                                                                                                                                                      | -               | 4/5 (80 %)      |

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van IntronA werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C<sub>max</sub> werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die IntronA kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

### *Kinderen en adolescenten*

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor IntronA injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 7**. De farmacokinetische eigenschappen voor IntronA en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

**Tabel 7** Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor IntronA en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen of adolescenten met chronische hepatitis C

| Parameter                   | Ribavirine<br>15 mg/kg/dag in<br>2 afzonderlijke doses<br>(n = 17) | IntronA<br>3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week<br>(n = 54) |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| T <sub>max</sub> (uur)      | 1,9 (83)                                                           | 5,9 (36)                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)    | 3275 (25)                                                          | 51 (48)                                                       |
| AUC*                        | 29.774 (26)                                                        | 622 (48)                                                      |
| Schijnbare klaring l/uur/kg | 0,27 (27)                                                          | Niet uitgevoerd                                               |

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor IntronA

#### Opname in de zaadvloeistof

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van  $20 \times 10^6$  IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die  $100 \times 10^6$  IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>. Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

#### IntronA plus ribavirine

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatale ratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als IntronA in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Metacresol  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken, de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. IntronA kan teruggeplaatst worden in de koelkast op elk moment gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml oplossing (overeenkomend met 3 MIE) in een injectieflacon voor eenmalig gebruik (type I glas) met een stop (halobutyrrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

IntronA wordt geleverd als:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 1 injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking met 6 injectieflacons, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

IntronA oplossing voor injectie of infusie kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie 'Hoe IntronA zelf toe te dienen').

Bereiding van IntronA voor intraveneus infuus: Het infuus moet bereid worden onmiddellijk vóór gebruik. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet IntronA, oplossing voor injectie of voor infusie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000  
Datum van laatste verlenging: 9 maart 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IntronA 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon oplossing voor injectie of voor infusie bevat 5 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E. coli* door recombinant DNA-technologie, in 0,5 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.  
Heldere en kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Chronische hepatitis B

Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van DNA van hepatitis B-virus (HBV-DNA) en hepatitis B-antigeen (HBsAg)), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

#### Chronische hepatitis C

Alvorens behandeling met IntronA te starten, zou aandacht gegeven moeten worden aan de resultaten van klinische studies waarin IntronA wordt vergeleken met gepegyleerd interferon (zie rubriek 5.1).

#### *Volwassen patiënten*

IntronA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor hepatitis C-virus RNA (HCV-RNA) (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt IntronA het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten*

IntronA, in combinatie met ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot volwassenheid is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.

De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben (zie rubriek 4.4).

#### Haarcelleukemie

Behandeling van patiënten met haarcelleukemie.

### Chronische myeloïde leukemie

#### *Monotherapie*

Behandeling van volwassen patiënten met positieve chronische myeloïde leukemie met Philadelphia-chromosoom of een bcr/abl-translocatie.

Klinische ervaring geeft aan dat een hematologische en cytogenetische major/minor respons mogelijk is bij de meerderheid van de behandelde patiënten. Een major cytogenetische respons wordt bepaald door  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> leukemische cellen in het beenmerg terwijl een minor respons  $\geq 34\%$  is, maar  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> cellen in het beenmerg.

#### *Combinatietherapie*

Er is aangetoond dat de combinatie van interferon-alfa-2b met cytarabine (Ara-C), toegediend gedurende de eerste 12 maanden behandeling, de incidentie van major cytogenetische respons significant verhoogt en de totale overleving na drie jaar significant verhoogt in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

### Multipel myeloom

Als onderhoudstherapie bij patiënten waarbij een objectieve remissie is bereikt (meer dan 50 % vermindering van het myelomaciwit) na een initiële inductiechemotherapie.

Recent klinisch onderzoek geeft aan dat een onderhoudstherapie met interferon-alfa-2b de plateaufase verlengt; een effect op de totale overleving is echter niet onomstotelijk bewezen.

### Folliculair lymfoom

Als adjuvanstherapie bij een geschikte combinatie-inductiechemotherapie zoals een CHOP- of gelijkaardige kuur bij de behandeling van folliculair lymfoom met een hoge tumorlast. Men spreekt van een hoge tumorlast als ten minste één van de volgende factoren aanwezig is: omvangrijke tumormassa ( $> 7$  cm), betrokkenheid van drie of meer lymfeklieren (elk  $> 3$  cm), systemische symptomen (gewichtsverlies  $> 10\%$ , pyrexie  $> 38^\circ\text{C}$  gedurende meer dan 8 dagen of nachtelijk zweten), splenomegalie tot voorbij de navel, obstructie van belangrijke organen of compressiesyndroom, orbitale of epidurale betrokkenheid, sereuze effusie of leukemie.

### Carcinoïdtumoren

Behandeling van carcinoïdtumoren met lymfeklieren of levermetastasen en met ‘carcinoïdsyndroom’.

### Maligne melanoom

Als adjuvanstherapie bij patiënten die na chirurgie vrij van ziekte zijn maar die een hoog risico op systemische recidieven hebben, bijvoorbeeld patiënten met primaire of terugkerende (klinische of pathologische) betrokkenheid van lymfeklieren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Geschikte doseringsvorm en sterkte moeten gekozen worden.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met IntronA voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met IntronA stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

### Chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulocyten  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombocyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), ernstige neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) of ernstige trombocytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Zet de behandeling met IntronA stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

### Chronische hepatitis C

#### *Volwassenen*

Een dosis van 3 miljoen IE IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten*

Een dosis van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine capsules voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die  $< 47$  kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank.).

#### *Recidiverende patiënten (volwassenen)*

IntronA wordt toegediend in combinatie met ribavirine. Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (volwassenen)*

De werkzaamheid van IntronA wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. IntronA alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

#### *- IntronA in combinatie met ribavirine*

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd  $> 40$  jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

#### *- IntronA alleen*

De optimale duur van behandeling met IntronA alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met IntronA alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (kinderen en adolescenten)*

De werkzaamheid en veiligheid van IntronA in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met IntronA/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van  $< 2 \log_{10}$  ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

#### Haarcelleukemie

De aanbevolen dosis bedraagt 2 miljoen IE/m<sup>2</sup> subcutaan toegediend driemaal per week (om de andere dag) voor patiënten met of zonder splenectomie. Voor de meeste patiënten met haarcelleukemie treedt de normalisatie van één of meer hematologische parameters op binnen een tot twee maanden behandeling met IntronA. De verbetering van alle drie hematologische parameters (granulocyten, bloedplaatjes en hemoglobineconcentratie) kan zes maanden of meer vergen. Deze therapie dient te worden voortgezet, tenzij de ziekte snel verergert of ernstige intolerantieverschijnselen optreden.

#### Chronische myeloïde leukemie

De aanbevolen dosis IntronA bedraagt 4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks subcutaan toegediend. Sommige patiënten vertoonden een verbetering met 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA dagelijks subcutaan toegediend in combinatie met cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan toegediend gedurende 10 dagen per maand (tot een maximale dagelijkse dosis van 40 mg). Dien de maximaal getolereerde dosis IntronA (4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag) toe om de hematologische remissie te behouden, wanneer het aantal witte bloedcellen onder controle is.

De behandeling met IntronA moet worden stopgezet na 8 tot 12 weken behandeling indien niet ten minste een gedeeltelijke hematologische remissie of een klinisch relevante cytoreductie wordt bereikt.

#### Multipel myeloom

##### *Onderhoudsbehandeling*

Bij patiënten die na een initiële inductiechemotherapie in de plateaufase zijn (meer dan 50 % reductie van het myelomaeiwit) kan een dosis interferon-alfa-2b van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> driemaal per week (om de andere dag) als monotherapie subcutaan toegediend worden.

#### Folliculair lymfoom

De dosis van interferon-alfa-2b, als adjuvanstherapie bij chemotherapie, bedraagt 5 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) voor een periode van 18 maanden. CHOP- of gelijkaardige kuur wordt geadviseerd, maar klinische ervaring is slechts beschikbaar met CHVP (combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide en prednisolon).

#### Carcinoïdtumor

De gebruikelijke dosis bedraagt 5 miljoen IE (3 tot 9 miljoen IE), subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag). Bij patiënten met een gevorderde aandoening kan een dagelijkse dosis van 5 miljoen IE vereist zijn. De behandeling moet tijdens en na een chirurgische ingreep tijdelijk stopgezet worden. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt reageert op de behandeling met interferon-alfa-2b.

### Maligne melanoom

Als inductiebehandeling wordt een dosis van 20 miljoen IE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b per dag gedurende 4 weken, 5 dagen per week intraveneus toegediend; de berekende dosis interferon-alfa-2b wordt aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie toegevoegd en toegediend als een infuus over een periode van 20 minuten (zie rubriek 6.6). Als onderhoudsbehandeling bedraagt de aanbevolen dosis 10 miljoen IE/m<sup>2</sup> gedurende 48 weken, drie dagen per week (om de andere dag) subcutaan toegediend.

Als zich tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b ernstige bijwerkingen voordoen, vooral als het aantal granulocyten daalt tot < 500/mm<sup>3</sup> of als de verhouding alanine aminotransferase/aspartaat aminotransferase (ALAT/ASAT) stijgt tot > 5 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling tijdelijk stop tot de bijwerking verdwijnt. De behandeling met interferon-alfa-2b moet hervat worden met 50 % van de voorgaande dosis. Als de intolerantie na aanpassing van de dosis blijft bestaan of als het aantal granulocyten daalt tot < 250/mm<sup>3</sup> of als de verhouding ALAT/ASAT stijgt tot > 10 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling met interferon-alfa-2b stop.

Alhoewel de optimale (minimale) dosering voor een volledig klinisch voordeel niet bekend is, moeten de patiënten behandeld worden met de aanbevolen dosis, met verlaging van de dosis in verband met toxiciteit zoals beschreven.

IntronA kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn 'corticosteroid withdrawal'.
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.
- Combinatie van IntronA met telbivudine.

#### *Kinderen en adolescenten*

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met IntronA, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met IntronA in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met IntronA stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

##### *Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:*

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd.

Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

##### **Kinderen en adolescenten: Groei en ontwikkeling (chronische hepatitis C)**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langeretermijngegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21 % van de kinderen (n=20), ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel.

##### *Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispuurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op de seksuele rijping.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met IntronA. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

#### *Bijwerkingen zoals verlenging van de coagulatieparameters en leverabnormaliteiten*

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met IntronA worden beëindigd. IntronA verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose.

Zet de behandeling met IntronA stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Elke patiënt die gedurende een behandeling met IntronA een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Hypotensie*

Hypotensie kan tijdens de behandeling met IntronA of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### *Noodzaak tot hydratatie*

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met IntronA daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

#### *Pyrexie*

Aangezien pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

#### *Patiënten met een verzwakte medische conditie*

IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

#### *Longziekten*

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van

longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

#### *Oculaire bijwerkingen*

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

#### *Bewustzijnsdaling, coma en encefalopathie*

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses IntronA.

#### *Patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen*

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

#### *Hypertriglyceridemie*

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

#### *Patiënten met psoriasis en sarcoïdose*

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasis-aandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van IntronA bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### *Afstoting van nier- en levertransplantaten*

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

#### *Auto-antilichamen en auto-immuunziekten*

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het

VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

#### Gelijktijdige chemotherapie

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de behandeling met het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor de gelijktijdig toegediende chemotherapeutica (zie rubriek 4.5). Als IntronA wordt gebruikt met hydroxycarbamide, kan de frequentie en ernst van cutane vasculitis toenemen.

#### Chronische hepatitis C

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

##### *Monotherapie*

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met IntronA voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met IntronA werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee IntronA de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met IntronA. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met IntronA kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met IntronA symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met IntronA worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met IntronA heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten).

##### *Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten*

Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met IntronA te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met IntronA mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

### *HCV/hiv Co-infectie*

Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/hiv en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien IntronA en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

### *Gelijktijdige infectie met HCV/HBV*

Gevalen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige consequenties) zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gecontroleerd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

### *Dentale en periodontale stoornissen*

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

### Laboratoriumbepalingen

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met IntronA.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALAT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met IntronA, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALAT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALAT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Bij patiënten behandeld voor een maligne melanoom moeten de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen (WBC) evenals hun differentiatie tijdens de inductiefase van de behandeling wekelijks worden gevolgd en maandelijks tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.

### Effect op de vruchtbaarheid

Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van IntronA

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en IntronA moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van IntronA met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer IntronA wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur) (zie rubriek 4.4).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van IntronA met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. IntronA mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Therapie met ribavirine is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

#### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van IntronA bij vruchtbare mannen.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met IntronA, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m<sup>2</sup>/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m<sup>2</sup>/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Pyrexie en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

#### Volwassenen

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE IntronA driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van IntronA alleen of in combinatie met ribavirine

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen |
|-----------------------|--------------|
|-----------------------|--------------|

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Niet bekend:      | Faryngitis*, virale infectie*<br>Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis<br>Bacteriële infectie<br>Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis<br>Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnficeerd zijn met HCV/HBV                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:             | Leukopenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie<br>Aplastische anemie<br><i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura                                                                                                                                                                                          |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                 | Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose<br>Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                     |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                      | Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup><br>Diabetes, verergerde diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                         | Anorexie<br>Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst<br>Hyperglykemie, hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , verhoogde eetlust                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psychische aandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Depressie, insomnia, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, zenuwachtigheid<br>Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido<br>Zelfmoordgedachten<br>Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties<br>Moordzuchtige ideeën, verandering van de psychische toestand <sup>§</sup> , manie, bipolaire stoornissen      |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:  | Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond<br>Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, somnolentie, smaakverandering<br>Perifere neuropathie<br>Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie<br>Mononeuropathieën, coma <sup>§</sup>                                                           |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Niet bekend:                                     | Wazig zien<br>Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog<br>Retinale bloedingen <sup>§</sup> , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader <sup>§</sup> , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina <sup>§</sup><br>Sereuze ablatio retinae |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                        | Vertigo, tinnitus<br>Gehoorverlies, gehoorstoornis                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Hartaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                        | Palpaties, tachycardie<br>Pericarditis<br>Cardiomyopathie<br>Myocardinfarct, cardiale ischemie<br>Congestief hartfalen, pericardiale effusie, aritmie                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                        | Hypertensie<br>Perifere ischemie, hypotensie <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Dyspneu*, hoesten*<br>Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest<br>Longinfiltraten <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup><br>Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie <sup>#</sup>                                                                                                                           |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br><br>Niet bekend:                      | Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie<br>Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang<br>Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees<br>Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS <sup>§</sup> , tongpigmentatie |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                   | Hepatomegalie<br>Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:                                        | Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie<br>Psoriasis (nieuw of verergerd) <sup>§</sup> , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening<br>Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem                                                                |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                | Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel<br>Artritis<br>Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                               | Frequent urineren<br>Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                                                                 | Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br>Zeer zelden: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise<br>Pijn op de injectieplaats<br>Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                                        | Gewichtsverlies                                                                                                                                                                                                                                                                      |

\*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met IntronA alleen

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer IntronA alleen werd gebruikt.

De bijwerkingen die waargenomen werden met hepatitis C zijn representatief voor de bijwerkingen die werden gerapporteerd wanneer IntronA toegediend wordt voor andere indicaties, met soms een verwachte dosis-gerelateerde toename van de incidentie. In een onderzoek waar hoge doses IntronA als ondersteunende behandeling werden toegediend aan patiënten met melanoom was de incidentie van vermoeidheid, pyrexie, myalgie, neutropenie/anemie, anorexie, nausea en braken, diarree, rillingen, griepachtige symptomen, depressie, alopecie, smaakverandering en duizeligheid bijvoorbeeld groter dan in de onderzoeken met hepatitis C-patiënten. De ernst nam ook toe bij de behandeling met hoge doses (WHO-graad 3 en 4, bij 66 % en 14 % van de patiënten respectievelijk), in vergelijking met de lichte tot matige ernst die gewoonlijk geassocieerd wordt met lagere doses. Bijwerkingen werden in het algemeen onder controle gehouden door aanpassing van de dosis.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Milde en meestal reversibele pancytopenie is gemeld. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNA werd een verhoogde serumconcentratie van ALAT/ASAT (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

### Kinderen en adolescenten patiënten

#### *Chronische hepatitis C – Combinatietherapie met ribavirine*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie van kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de

groei-vermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-upperiode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44<sup>e</sup> percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48<sup>e</sup> percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met IntronA en ribavirine werd een remming van de groei waargenomen die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens de twee klinische multicenterstudies bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Tabel 2</b> Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                                                                                                                                                  | <b>Bijwerkingen</b>                                                                                                                                                        |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                           | Virale infectie, faryngitis<br>Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis |
| <b>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b><br>Vaak:                                                                             | Neoplasma (niet-gespecificeerd)                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                              | Anemie, neutropenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie                                                                                                                    |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                                         | Hypothyroïdie <sup>§</sup><br>Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisatie                                                                                                    |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                          | Anorexie<br>Hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , hyperurikemie, verhoogde eetlust                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychische stoornissen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                        | Depressie, emotionele labiliteit, insomnia<br>Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid,<br>gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst,<br>zenuwachtigheid, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie                                                                                               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                      | Hoofdpijn, duizeligheid<br>Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie,<br>hyperesthesie, verstoorde concentratie, somnolentie                                                                                                                                                                   |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Vaak:                                                         | Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht,<br>traanklierafwijking                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:                                                    | Flush, bleekheid                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Vaak:               | Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie,<br>nasale irritatie, rinorroe, niezen                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                               | Diarree, braken, nausea, abdominale pijn<br>Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis,<br>pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis,<br>gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-<br>intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang,<br>tandpijn, tandaandoening |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:                                               | Abnormale leverfunctie                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                            | Alopecia, rash<br>Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem,<br>acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring,<br>pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken,<br>toegenomen transpiratie                                                                                            |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:                     | Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:                                           | Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                             | <u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis,<br>vaginale aandoening<br><u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen                                                                                                                                                                            |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de<br>injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige<br>symptomen <sup>§</sup> , malaise, prikkelbaarheid<br>Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats                                                               |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                        | Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor<br>de leeftijd) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Letsels en intoxicaties</b><br>Vaak:                                                 | Gescheurde huid                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

IntronA is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van IntronA wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met  $2,6 \times 10^8$  IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. IntronA werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreplicatie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie geïnhibeed. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

#### Chronische hepatitis B

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterfecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

#### Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon en ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van IntronA wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALAT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE IntronA werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van IntronA en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van IntronA voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van IntronA + ribavirine, in vergelijking met IntronA alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met IntronA + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen en  $\geq 80$  % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

**Tabel 3** Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met IntronA + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting

| HCV-genotype                            | I<br>N=503<br>C95-132/I95-143 | I/R<br>N=505<br>C95-132/I95-143 | I/R<br>N=505<br>C/I98-580 |
|-----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------|
| Alle genotypes                          | 16 %                          | 41 %                            | 47 %                      |
| Genotype 1                              | 9 %                           | 29 %                            | 33 %                      |
| Genotype 1<br>≤ 2 miljoen<br>kopieën/ml | 25 %                          | 33 %                            | 45 %                      |
| Genotype 1<br>> 2 miljoen<br>kopieën/ml | 3 %                           | 27 %                            | 29 %                      |
| Genotype 2/3                            | 31 %                          | 65 %                            | 79 %                      |

I IntronA (3 MIE driemaal per week)

I/R IntronA (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag)

#### *Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn*

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met hiv en HCV besmet zijn.

In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die IntronA plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

**Tabel 4** Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na IntronA in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn

|  | Onderzoek 1 <sup>1</sup>                                                                  |                                                    |                                | Onderzoek 2 <sup>2</sup>                                                                                                        |                                                                          |                            |
|--|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|  | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b<br>(1,5 µg/kg/<br>week) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | IntronA<br>(3 MIE TIW) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | p-<br>waar-<br>de <sup>a</sup> | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b (100<br>of<br>150 <sup>c</sup> µg/week)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA<br>(3 MIE TIW)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | p-waar-<br>de <sup>b</sup> |

|                  |               |               |       |              |             |       |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|-------------|-------|
| Alle             | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotype 1,<br>4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129)   | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27)  | 0,007 |
| Genotype 2,<br>3 | 44 % (35/80)  | 43 % (33/76)  | 0,88  | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

### *Recidiverende patiënten*

Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan IntronA vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van IntronA alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALAT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een brede studie werden 1071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten voltooiden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

### Chronische hepatitis C bij kinderen en adolescenten

Drie klinische studies zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; twee met niet-gepegyleerd interferon en ribavirine en een met gepegyleerd interferon en ribavirine. Patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen vertoonden minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen.

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. In de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens in deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

| <b>Tabel 5</b> Aanhoudende virologische respons in niet eerder behandelde kinderen en adolescenten |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | <b>3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week<br/>+<br/>ribavirine 15 mg/kg/dag</b> |
| Totale Respons <sup>a</sup> (n=118)                                                                | 54 (46 %)*                                                                             |
| Genotype 1 (n=92)                                                                                  | 33 (36 %)*                                                                             |
| Genotype 2/3/4 (n=26)                                                                              | 21 (81 %)*                                                                             |

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

#### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie, werden 97 pediatrie chronische hepatitis C patiënten geïnculdeerd, die behandeld waren in de multicenterstudies met niet-gepegyleerde interferon.

Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrie patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrie patiënten behandeld met interferon alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT-spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT-spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### *Resultaten van de klinische studie uitgevoerd met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine*

In een multicenterstudie werden kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA behandeld met 60 µg/m<sup>2</sup> peginterferon-alfa-2b plus 15 mg/kg/dag ribavirine eenmaal per week, gedurende 24 of 48 weken, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie peginterferon-alfa-2b met ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4 van de samenvattingen van de productkenmerken van peginterferon-alfa-2b en ribavirine). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

| <b>Tabel 6</b> Aanhoudende virologische respons (n <sup>a,b</sup> (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| n = 107                                                                                                                                                                         |                 |                 |
|                                                                                                                                                                                 | <b>24 weken</b> | <b>48 weken</b> |
| Alle genotypen                                                                                                                                                                  | 26/27 (96 %)    | 44/80 (55 %)    |
| Genotype 1                                                                                                                                                                      | -               | 38/72 (53 %)    |
| Genotype 2                                                                                                                                                                      | 14/15 (93 %)    | -               |
| Genotype 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                         | 12/12 (100 %)   | 2/3 (67 %)      |
| Genotype 4                                                                                                                                                                      | -               | 4/5 (80 %)      |

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van IntronA werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C<sub>max</sub> werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die IntronA kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

### *Kinderen en adolescenten*

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor IntronA injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 7**. De farmacokinetische eigenschappen voor IntronA en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

| <b>Tabel 7</b> Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor IntronA en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen of adolescenten met chronische hepatitis C |                                                                           |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                          | <b>Ribavirine</b><br>15 mg/kg/dag in<br>2 afzonderlijke doses<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (uur)                                                                                                                                                                    | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                             |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                              |
| AUC*                                                                                                                                                                                      | 29.774 (26)                                                               | 622 (48)                                                             |
| Schijnbare klaring l/uur/kg                                                                                                                                                               | 0,27 (27)                                                                 | Niet uitgevoerd                                                      |

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor IntronA

#### *Opname in de zaadvloeistof*

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van  $20 \times 10^6$  IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die  $100 \times 10^6$  IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtadrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>. Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtadrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

#### IntronA plus ribavirine

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatale ratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als IntronA in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Metacresol  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken, de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. IntronA kan teruggeplaatst worden in de koelkast op elk moment gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

0,5 ml oplossing (overeenkomend met 5 MIE) in een injectieflacon voor eenmalig gebruik (type I glas) met een stop (halobutyrrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

IntronA wordt geleverd als:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 1 injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking met 6 injectieflacons, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

IntronA oplossing voor injectie of infusie kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie 'Hoe IntronA zelf toe te dienen').

Bereiding van IntronA voor intraveneus infuus: Het infuus moet bereid worden onmiddellijk vóór gebruik. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet IntronA, oplossing voor injectie of voor infusie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000  
Datum van laatste verlenging: 9 maart 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IntronA 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon oplossing voor injectie of voor infusie bevat 10 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E. coli* door recombinant DNA-technologie, in 1 ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.  
Heldere en kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Chronische hepatitis B

Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van DNA van hepatitis B-virus (HBV-DNA) en hepatitis B-antigeen (HBsAg)), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

#### Chronische hepatitis C

Alvorens behandeling met IntronA te starten, zou aandacht gegeven moeten worden aan de resultaten van klinische studies waarin IntronA wordt vergeleken met gepegyleerd interferon (zie rubriek 5.1).

#### *Volwassen patiënten*

IntronA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor hepatitis C-virus RNA (HCV-RNA) (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt IntronA het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten*

IntronA, in combinatie met ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot volwassenheid is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.

De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben (zie rubriek 4.4).

#### Haarcelleukemie

Behandeling van patiënten met haarcelleukemie.

### Chronische myeloïde leukemie

#### *Monotherapie*

Behandeling van volwassen patiënten met positieve chronische myeloïde leukemie met Philadelphia-chromosoom of een bcr/abl-translocatie.

Klinische ervaring geeft aan dat een hematologische en cytogenetische major/minor respons mogelijk is bij de meerderheid van de behandelde patiënten. Een major cytogenetische respons wordt bepaald door  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> leukemische cellen in het beenmerg terwijl een minor respons  $\geq 34\%$  is, maar  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> cellen in het beenmerg.

#### *Combinatietherapie*

Er is aangetoond dat de combinatie van interferon-alfa-2b met cytarabine (Ara-C), toegediend gedurende de eerste 12 maanden behandeling, de incidentie van major cytogenetische respons significant verhoogt en de totale overleving na drie jaar significant verhoogt in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

### Multipel myeloom

Als onderhoudstherapie bij patiënten waarbij een objectieve remissie is bereikt (meer dan 50 % vermindering van het myelomaciwit) na een initiële inductiechemotherapie.

Recent klinisch onderzoek geeft aan dat een onderhoudstherapie met interferon-alfa-2b de plateaufase verlengt; een effect op de totale overleving is echter niet onomstotelijk bewezen.

### Folliculair lymfoom

Als adjuvanstherapie bij een geschikte combinatie-inductiechemotherapie zoals een CHOP- of gelijkaardige kuur bij de behandeling van folliculair lymfoom met een hoge tumorlast. Men spreekt van een hoge tumorlast als ten minste één van de volgende factoren aanwezig is: omvangrijke tumormassa ( $> 7$  cm), betrokkenheid van drie of meer lymfeklieren (elk  $> 3$  cm), systemische symptomen (gewichtsverlies  $> 10\%$ , pyrexie  $> 38^\circ\text{C}$  gedurende meer dan 8 dagen of nachtelijk zweten), splenomegalie tot voorbij de navel, obstructie van belangrijke organen of compressiesyndroom, orbitale of epidurale betrokkenheid, sereuze effusie of leukemie.

### Carcinoïdtumoren

Behandeling van carcinoïdtumoren met lymfeklieren of levermetastasen en met ‘carcinoïdsyndroom’.

### Maligne melanoom

Als adjuvanstherapie bij patiënten die na chirurgie vrij van ziekte zijn maar die een hoog risico op systemische recidieven hebben, bijvoorbeeld patiënten met primaire of terugkerende (klinische of pathologische) betrokkenheid van lymfeklieren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Geschikte doseringsvorm en sterkte moeten gekozen worden.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met IntronA voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met IntronA stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

### Chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulocyten  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombocyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), ernstige neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) of ernstige trombocytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Zet de behandeling met IntronA stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

### Chronische hepatitis C

#### *Volwassenen*

Een dosis van 3 miljoen IE IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten*

Een dosis van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine capsules voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die  $< 47$  kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank.).

#### *Recidiverende patiënten (volwassenen)*

IntronA wordt toegediend in combinatie met ribavirine. Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (volwassenen)*

De werkzaamheid van IntronA wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. IntronA alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

#### *- IntronA in combinatie met ribavirine*

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd  $> 40$  jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

#### *- IntronA alleen*

De optimale duur van behandeling met IntronA alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met IntronA alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (kinderen en adolescenten)*

De werkzaamheid en veiligheid van IntronA in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met IntronA/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van  $< 2 \log_{10}$  ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

#### Haarcelleukemie

De aanbevolen dosis bedraagt 2 miljoen IE/m<sup>2</sup> subcutaan toegediend driemaal per week (om de andere dag) voor patiënten met of zonder splenectomie. Voor de meeste patiënten met haarcelleukemie treedt de normalisatie van één of meer hematologische parameters op binnen één tot twee maanden behandeling met IntronA. De verbetering van alle drie hematologische parameters (granulocyten, bloedplaatjes en hemoglobineconcentratie) kan zes maanden of meer vergen. Deze therapie dient te worden voortgezet, tenzij de ziekte snel verergert of ernstige intolerantieverschijnselen optreden.

#### Chronische myeloïde leukemie

De aanbevolen dosis IntronA bedraagt 4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks subcutaan toegediend. Sommige patiënten vertoonden een verbetering met 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA dagelijks subcutaan toegediend in combinatie met cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan toegediend gedurende 10 dagen per maand (tot een maximale dagelijkse dosis van 40 mg). Dien de maximaal getolereerde dosis IntronA (4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag) toe om de hematologische remissie te behouden, wanneer het aantal witte bloedcellen onder controle is.

De behandeling met IntronA moet worden stopgezet na 8 tot 12 weken behandeling indien niet ten minste een gedeeltelijke hematologische remissie of een klinisch relevante cytoreductie wordt bereikt.

#### Multipel myeloom

##### *Onderhoudsbehandeling*

Bij patiënten die na een initiële inductiechemotherapie in de plateaufase zijn (meer dan 50 % reductie van het myelomaeiwit) kan een dosis interferon-alfa-2b van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> driemaal per week (om de andere dag) als monotherapie subcutaan toegediend worden.

#### Folliculair lymfoom

De dosis van interferon-alfa-2b, als adjuvanstherapie bij chemotherapie, bedraagt 5 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) voor een periode van 18 maanden. CHOP- of gelijkaardige kuur wordt geadviseerd, maar klinische ervaring is slechts beschikbaar met CHVP (combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide en prednisolon).

#### Carcinoïdtumor

De gebruikelijke dosis bedraagt 5 miljoen IE (3 tot 9 miljoen IE), subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag). Bij patiënten met een gevorderde aandoening kan een dagelijkse dosis van 5 miljoen IE vereist zijn. De behandeling moet tijdens en na een chirurgische ingreep tijdelijk stopgezet worden. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt reageert op de behandeling met interferon-alfa-2b.

### Maligne melanoom

Als inductiebehandeling wordt een dosis van 20 miljoen IE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b per dag gedurende 4 weken, 5 dagen per week intraveneus toegediend; de berekende dosis interferon-alfa-2b wordt aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie toegevoegd en toegediend als een infuus over een periode van 20 minuten (zie rubriek 6.6). Als onderhoudsbehandeling bedraagt de aanbevolen dosis 10 miljoen IE/m<sup>2</sup> gedurende 48 weken, drie dagen per week (om de andere dag) subcutaan toegediend.

Als zich tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b ernstige bijwerkingen voordoen, vooral als het aantal granulocyten daalt tot < 500/mm<sup>3</sup> of als de verhouding alanine aminotransferase/aspartaat aminotransferase (ALAT/ASAT) stijgt tot > 5 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling tijdelijk stop tot de bijwerking verdwijnt. De behandeling met interferon-alfa-2b moet hervat worden met 50 % van de voorgaande dosis. Als de intolerantie na aanpassing van de dosis blijft bestaan of als het aantal granulocyten daalt tot < 250/mm<sup>3</sup> of als de verhouding ALAT/ASAT stijgt tot > 10 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling met interferon-alfa-2b stop.

Alhoewel de optimale (minimale) dosering voor een volledig klinisch voordeel niet bekend is, moeten de patiënten behandeld worden met de aanbevolen dosis, met verlaging van de dosis in verband met toxiciteit zoals beschreven.

IntronA kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn 'corticosteroid withdrawal'.
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.
- Combinatie van IntronA met telbivudine.

#### *Kinderen en adolescenten*

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met IntronA, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met IntronA in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met IntronA stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

##### *Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:*

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd.

Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

##### **Kinderen en adolescenten: Groei en ontwikkeling (chronische hepatitis C)**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langeretermijngegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21 % van de kinderen (n=20), ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel.

##### *Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispuurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op de seksuele rijping.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met IntronA. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

#### *Bijwerkingen zoals verlenging van de coagulatieparameters en leverabnormaliteiten*

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met IntronA worden beëindigd. IntronA verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose.

Zet de behandeling met IntronA stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Elke patiënt die gedurende een behandeling met IntronA een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Hypotensie*

Hypotensie kan tijdens de behandeling met IntronA of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### *Noodzaak tot hydratatie*

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met IntronA daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

#### *Pyrexie*

Aangezien pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

#### *Patiënten met een verzwakte medische conditie*

IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

#### *Longziekten*

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van

longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

#### *Oculaire bijwerkingen*

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

#### *Bewustzijnsdaling, coma en encefalopathie*

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses IntronA.

#### *Patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen*

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

#### *Hypertriglyceridemie*

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

#### *Patiënten met psoriasis en sarcoïdose*

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van IntronA bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### *Afstoting van nier- en levertransplantaten*

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

#### *Auto-antilichamen en auto-immuunziekten*

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het

VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

#### Gelijktijdige chemotherapie

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de behandeling met het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor de gelijktijdig toegediende chemotherapeutica (zie rubriek 4.5). Als IntronA wordt gebruikt met hydroxycarbamide, kan de frequentie en ernst van cutane vasculitis toenemen.

#### Chronische hepatitis C

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

##### *Monotherapie*

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met IntronA voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met IntronA werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee IntronA de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met IntronA. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met IntronA kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met IntronA symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met IntronA worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met IntronA heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten).

##### *Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten*

Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met IntronA te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met IntronA mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

### *HCV/hiv Co-infectie*

Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/hiv en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien IntronA en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

### *Gelijktijdige infectie met HCV/HBV*

Gevalen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige consequenties) zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gecontroleerd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

### *Dentale en periodontale stoornissen*

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

### Laboratoriumbepalingen

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met IntronA.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALAT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met IntronA, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALAT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALAT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Bij patiënten behandeld voor een maligne melanoom moeten de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen (WBC) evenals hun differentiatie tijdens de inductiefase van de behandeling wekelijks worden gevolgd en maandelijks tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.

### Effect op de vruchtbaarheid

Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van IntronA

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en IntronA moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van IntronA met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer IntronA wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur) (zie rubriek 4.4).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van IntronA met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. IntronA mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Therapie met ribavirine is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

#### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van IntronA bij vruchtbare mannen.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met IntronA, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m<sup>2</sup>/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m<sup>2</sup>/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Pyrexie en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

#### Volwassenen

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE IntronA driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van IntronA alleen of in combinatie met ribavirine

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen |
|-----------------------|--------------|
|-----------------------|--------------|

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Niet bekend:      | Faryngitis*, virale infectie*<br>Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis<br>Bacteriële infectie<br>Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis<br>Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HCV/HBV                                                                                                                                           |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:             | Leukopenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie<br>Aplastische anemie<br><i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura                                                                                                                                                                                          |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                 | Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose<br>Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                     |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                      | Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup><br>Diabetes, verergerde diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                         | Anorexie<br>Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst<br>Hyperglykemie, hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , verhoogde eetlust                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psychische aandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Depressie, insomnia, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, zenuwachtigheid<br>Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido<br>Zelfmoordgedachten<br>Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties<br>Moordzuchtige ideeën, verandering van de psychische toestand <sup>§</sup> , manie, bipolaire stoornissen      |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:  | Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond<br>Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, somnolentie, smaakverandering<br>Perifere neuropathie<br>Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie<br>Mononeuropathieën, coma <sup>§</sup>                                                           |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Niet bekend:                                     | Wazig zien<br>Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog<br>Retinale bloedingen <sup>§</sup> , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader <sup>§</sup> , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina <sup>§</sup><br>Sereuze ablatio retinae |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                        | Vertigo, tinnitus<br>Gehoorverlies, gehoorstoornis                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Hartaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                        | Palpaties, tachycardie<br>Pericarditis<br>Cardiomyopathie<br>Myocardinfarct, cardiale ischemie<br>Congestief hartfalen, pericardiale effusie, aritmie                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                        | Hypertensie<br>Perifere ischemie, hypotensie <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Dyspneu*, hoesten*<br>Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest<br>Longinfiltraten <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup><br>Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie <sup>#</sup>                                                                                                                           |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br><br>Niet bekend:                      | Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie<br>Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang<br>Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees<br>Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS <sup>§</sup> , tongpigmentatie |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                   | Hepatomegalie<br>Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:                                        | Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie<br>Psoriasis (nieuw of verergerd) <sup>§</sup> , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening<br>Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem                                                                |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                | Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel<br>Artritis<br>Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                               | Frequent urineren<br>Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                                                                 | Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br>Zeer zelden: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise<br>Pijn op de injectieplaats<br>Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                                        | Gewichtsverlies                                                                                                                                                                                                                                                                      |

\*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met IntronA alleen

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer IntronA alleen werd gebruikt.

De bijwerkingen die waargenomen werden met hepatitis C zijn representatief voor de bijwerkingen die werden gerapporteerd wanneer IntronA toegediend wordt voor andere indicaties, met soms een verwachte dosis-gerelateerde toename van de incidentie. In een onderzoek waar hoge doses IntronA als ondersteunende behandeling werden toegediend aan patiënten met melanoom was de incidentie van vermoeidheid, pyrexie, myalgie, neutropenie/anemie, anorexie, nausea en braken, diarree, rillingen, griepachtige symptomen, depressie, alopecie, smaakverandering en duizeligheid bijvoorbeeld groter dan in de onderzoeken met hepatitis-C-patiënten. De ernst nam ook toe bij de behandeling met hoge doses (WHO-graad 3 en 4, bij 66 % en 14 % van de patiënten respectievelijk), in vergelijking met de lichte tot matige ernst die gewoonlijk geassocieerd wordt met lagere doses. Bijwerkingen werden in het algemeen onder controle gehouden door aanpassing van de dosis.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Milde en meestal reversibele pancytopenie is gemeld. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNA werd een verhoogde serumconcentratie van ALAT/ASAT (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

#### Kinderen en adolescente patiënten

##### *Chronische hepatitis C – Combinatietherapie met ribavirine*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie van kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de

groei-vermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-upperiode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44<sup>e</sup> percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48<sup>e</sup> percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met IntronA en ribavirine werd een remming van de groei waargenomen die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens de twee klinische multicenterstudies bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Tabel 2</b> Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                                                                                                                                                  | <b>Bijwerkingen</b>                                                                                                                                                        |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                           | Virale infectie, faryngitis<br>Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis |
| <b>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b><br>Vaak:                                                                             | Neoplasma (niet-gespecificeerd)                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                              | Anemie, neutropenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie                                                                                                                    |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                                         | Hypothyroïdie <sup>§</sup><br>Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisatie                                                                                                    |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                          | Anorexie<br>Hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , hyperurikemie, verhoogde eetlust                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychische stoornissen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                        | Depressie, emotionele labiliteit, insomnia<br>Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid,<br>gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst,<br>zenuwachtigheid, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie                                                                                               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                      | Hoofdpijn, duizeligheid<br>Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie,<br>hyperesthesie, verstoorde concentratie, somnolentie                                                                                                                                                                   |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Vaak:                                                         | Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht,<br>traanklierafwijking                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:                                                    | Flush, bleekheid                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Vaak:               | Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie,<br>nasale irritatie, rinorroe, niezen                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                               | Diarree, braken, nausea, abdominale pijn<br>Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis,<br>pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis,<br>gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-<br>intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang,<br>tandpijn, tandaandoening |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:                                               | Abnormale leverfunctie                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                            | Alopecia, rash<br>Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem,<br>acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring,<br>pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken,<br>toegenomen transpiratie                                                                                            |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:                     | Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:                                           | Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                             | <u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis,<br>vaginale aandoening<br><u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen                                                                                                                                                                            |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de<br>injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige<br>symptomen <sup>§</sup> , malaise, prikkelbaarheid<br>Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats                                                               |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                        | Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor<br>de leeftijd) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Letsels en intoxicaties</b><br>Vaak:                                                 | Gescheurde huid                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

IntronA is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van IntronA wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met  $2,6 \times 10^8$  IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. IntronA werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreplicatie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie geïnhibeed. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

### Chronische hepatitis B

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

### Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon en ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van IntronA wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALAT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE IntronA werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van IntronA en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van IntronA voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van IntronA + ribavirine, in vergelijking met IntronA alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met IntronA + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen en  $\geq 80$  % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met IntronA + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting |                                        |                                          |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV-genotype</b>                                                                                                                                  | <b>I<br/>N=503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Alle genotypes</b>                                                                                                                                | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotype 1</b>                                                                                                                                    | <b>9 %</b>                             | <b>29 %</b>                              | <b>33 %</b>                        |
| Genotype 1<br>≤ 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotype 1<br>> 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotype 2/3</b>                                                                                                                                  | <b>31 %</b>                            | <b>65 %</b>                              | <b>79 %</b>                        |

I IntronA (3 MIE driemaal per week)

I/R IntronA (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag)

#### *Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn*

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met hiv en HCV besmet zijn.

In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die IntronA plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

| <b>Tabel 4</b> Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na IntronA in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn |                                                                                           |                                                    |                                |                                                                                                                                 |                                                                          |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Onderzoek 1<sup>1</sup></b>                                                            |                                                    |                                | <b>Onderzoek 2<sup>2</sup></b>                                                                                                  |                                                                          |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                         | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b<br>(1,5 µg/kg/<br>week) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | IntronA<br>(3 MIE TIW) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | p-<br>waar-<br>de <sup>a</sup> | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b (100<br>of<br>150 <sup>c</sup> µg/week)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA<br>(3 MIE TIW)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | p-waar-<br>de <sup>b</sup> |

|                  |               |               |       |              |             |       |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|-------------|-------|
| Alle             | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotype 1,<br>4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129)   | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27)  | 0,007 |
| Genotype 2,<br>3 | 44 % (35/80)  | 43 % (33/76)  | 0,88  | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

### *Recidiverende patiënten*

Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan IntronA vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van IntronA alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALAT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een brede studie werden 1071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten voltooiden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

### Chronische hepatitis C bij kinderen en adolescenten

Drie klinische studies zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; twee met niet-gepegyleerd interferon en ribavirine en een met gepegyleerd interferon en ribavirine. Patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen vertoonden minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen.

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. In de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens in deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

| <b>Tabel 5</b> Aanhoudende virologische respons in niet eerder behandelde kinderen en adolescenten |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | <b>3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week<br/>+<br/>ribavirine 15 mg/kg/dag</b> |
| Totale Respons <sup>a</sup> (n=118)                                                                | 54 (46 %)*                                                                             |
| Genotype 1 (n=92)                                                                                  | 33 (36 %)*                                                                             |
| Genotype 2/3/4 (n=26)                                                                              | 21 (81 %)*                                                                             |

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

#### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie, werden 97 pediatrie chronische hepatitis C patiënten geïncubeerd, die behandeld waren in de multicenterstudies met niet-gepegyleerde interferon.

Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrie patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrie patiënten behandeld met interferon alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT-spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT-spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### *Resultaten van de klinische studie uitgevoerd met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine*

In een multicenterstudie werden kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA behandeld met 60 µg/m<sup>2</sup> peginterferon-alfa-2b plus 15 mg/kg/dag ribavirine eenmaal per week, gedurende 24 of 48 weken, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie peginterferon-alfa-2b met ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4 van de samenvattingen van de productkenmerken van peginterferon-alfa-2b en ribavirine). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

| <b>Tabel 6</b> Aanhoudende virologische respons (n <sup>a,b</sup> (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| n = 107                                                                                                                                                                         |                 |                 |
|                                                                                                                                                                                 | <b>24 weken</b> | <b>48 weken</b> |
| Alle genotypen                                                                                                                                                                  | 26/27 (96 %)    | 44/80 (55 %)    |
| Genotype 1                                                                                                                                                                      | -               | 38/72 (53 %)    |
| Genotype 2                                                                                                                                                                      | 14/15 (93 %)    | -               |
| Genotype 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                         | 12/12 (100 %)   | 2/3 (67 %)      |
| Genotype 4                                                                                                                                                                      | -               | 4/5 (80 %)      |

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van IntronA werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C<sub>max</sub> werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die IntronA kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

### *Kinderen en adolescenten*

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor IntronA injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 7**. De farmacokinetische eigenschappen voor IntronA en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

| <b>Tabel 7</b> Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor IntronA en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen of adolescenten met chronische hepatitis C |                                                                           |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                          | <b>Ribavirine</b><br>15 mg/kg/dag in<br>2 afzonderlijke doses<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (uur)                                                                                                                                                                    | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                             |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                              |
| AUC*                                                                                                                                                                                      | 29.774 (26)                                                               | 622 (48)                                                             |
| Schijnbare klaring l/uur/kg                                                                                                                                                               | 0,27 (27)                                                                 | Niet uitgevoerd                                                      |

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor IntronA

#### *Opname in de zaadvloeistof*

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van  $20 \times 10^6$  IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die  $100 \times 10^6$  IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtadrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>. Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtadrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

#### IntronA plus ribavirine

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatale ratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als IntronA in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Metacresol  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

18 maanden.

Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken, de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. IntronA kan teruggeplaatst worden in de koelkast op elk moment gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

1 ml oplossing (overeenkomend met 10 MIE) in een injectieflacon voor eenmalig gebruik (type I glas) met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

IntronA wordt geleverd als:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 1 injectiespuit van 2 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking met 6 injectieflacons, 6 injectiespuiten van 2 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 2 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

IntronA oplossing voor injectie of infusie kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie 'Hoe IntronA zelf toe te dienen').

Bereiding van IntronA voor intraveneus infuus: Het infuus moet bereid worden onmiddellijk vóór gebruik. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet IntronA, oplossing voor injectie of voor infusie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000  
Datum van laatste verlenging: 9 maart 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IntronA 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon oplossing voor injectie of voor infusie bevat 18 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E. coli* door recombinant DNA-technologie, in 3 ml oplossing.

Eén ml oplossing bevat 6 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.  
Heldere en kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Chronische hepatitis B

Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van DNA van hepatitis B-virus (HBV-DNA) en hepatitis B-antigeen (HBeAg)), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

#### Chronische hepatitis C

Alvorens behandeling met IntronA te starten, zou aandacht gegeven moeten worden aan de resultaten van klinische studies waarin IntronA wordt vergeleken met gepegyleerd interferon (zie rubriek 5.1).

#### *Volwassen patiënten*

IntronA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor hepatitis C-virus RNA (HCV-RNA) (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt IntronA het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten*

IntronA, in combinatie met ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot volwassenheid is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.

De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben (zie rubriek 4.4).

#### Haarcelleukemie

Behandeling van patiënten met haarcelleukemie.

### Chronische myeloïde leukemie

#### *Monotherapie*

Behandeling van volwassen patiënten met positieve chronische myeloïde leukemie met Philadelphia-chromosoom of een bcr/abl-translocatie.

Klinische ervaring geeft aan dat een hematologische en cytogenetische major/minor respons mogelijk is bij de meerderheid van de behandelde patiënten. Een major cytogenetische respons wordt bepaald door  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> leukemische cellen in het beenmerg terwijl een minor respons  $\geq 34\%$  is, maar  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> cellen in het beenmerg.

#### *Combinatietherapie*

Er is aangetoond dat de combinatie van interferon-alfa-2b met cytarabine (Ara-C), toegediend gedurende de eerste 12 maanden behandeling, de incidentie van major cytogenetische respons significant verhoogt en de totale overleving na drie jaar significant verhoogt in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

### Multipel myeloom

Als onderhoudstherapie bij patiënten waarbij een objectieve remissie is bereikt (meer dan 50 % vermindering van het myelomaeiwit) na een initiële inductiechemotherapie.

Recent klinisch onderzoek geeft aan dat een onderhoudstherapie met interferon-alfa-2b de plateaufase verlengt; een effect op de totale overleving is echter niet onomstotelijk bewezen.

### Folliculair lymfoom

Als adjuvanstherapie bij een geschikte combinatie-inductiechemotherapie zoals een CHOP- of gelijkaardige kuur bij de behandeling van folliculair lymfoom met een hoge tumorlast. Men spreekt van een hoge tumorlast als ten minste één van de volgende factoren aanwezig is: omvangrijke tumormassa ( $> 7$  cm), betrokkenheid van drie of meer lymfeklieren (elk  $> 3$  cm), systemische symptomen (gewichtsverlies  $> 10\%$ , pyrexie  $> 38^\circ\text{C}$  gedurende meer dan 8 dagen of nachtelijk zweten), splenomegalie tot voorbij de navel, obstructie van belangrijke organen of compressiesyndroom, orbitale of epidurale betrokkenheid, sereuze effusie of leukemie.

### Carcinoïdtumoren

Behandeling van carcinoïdtumoren met lymfeklieren of levermetastasen en met ‘carcinoïdsyndroom’.

### Maligne melanoom

Als adjuvanstherapie bij patiënten die na chirurgie vrij van ziekte zijn maar die een hoog risico op systemische recidieven hebben, bijvoorbeeld patiënten met primaire of terugkerende (klinische of pathologische) betrokkenheid van lymfeklieren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Geschikte doseringsvorm en sterkte moeten gekozen worden.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met IntronA voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met IntronA stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

### Chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen  $< 1500/\text{mm}^3$ , granulocyten  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombocyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), ernstige neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) of ernstige trombocytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Zet de behandeling met IntronA stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

### Chronische hepatitis C

#### *Volwassenen*

Een dosis van 3 miljoen IE IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten*

Een dosis van 3 miljoen IE/ $\text{m}^2$  IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine capsules voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die  $< 47$  kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank.).

#### *Recidiverende patiënten (volwassenen)*

IntronA wordt toegediend in combinatie met ribavirine. Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (volwassenen)*

De werkzaamheid van IntronA wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. IntronA alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

#### *- IntronA in combinatie met ribavirine*

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd  $> 40$  jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

#### *- IntronA alleen*

De optimale duur van behandeling met IntronA alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met IntronA alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (kinderen en adolescenten)*

De werkzaamheid en veiligheid van IntronA in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met IntronA/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van  $< 2 \log_{10}$  ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

#### Haarcelleukemie

De aanbevolen dosis bedraagt 2 miljoen IE/m<sup>2</sup> subcutaan toegediend driemaal per week (om de andere dag) voor patiënten met of zonder splenectomie. Voor de meeste patiënten met haarcelleukemie treedt de normalisatie van één of meer hematologische parameters op binnen een tot twee maanden behandeling met IntronA. De verbetering van alle drie hematologische parameters (granulocyten, bloedplaatjes en hemoglobineconcentratie) kan zes maanden of meer vergen. Deze therapie dient te worden voortgezet, tenzij de ziekte snel verergert of ernstige intolerantieverschijnselen optreden.

#### Chronische myeloïde leukemie

De aanbevolen dosis IntronA bedraagt 4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks subcutaan toegediend. Sommige patiënten vertoonden een verbetering met 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA dagelijks subcutaan toegediend in combinatie met cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan toegediend gedurende 10 dagen per maand (tot een maximale dagelijkse dosis van 40 mg). Dien de maximaal getolereerde dosis IntronA (4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag) toe om de hematologische remissie te behouden, wanneer het aantal witte bloedcellen onder controle is.

De behandeling met IntronA moet worden stopgezet na 8 tot 12 weken behandeling indien niet ten minste een gedeeltelijke hematologische remissie of een klinisch relevante cytoreductie wordt bereikt.

#### Multipel myeloom

##### *Onderhoudsbehandeling*

Bij patiënten die na een initiële inductiechemotherapie in de plateaufase zijn (meer dan 50 % reductie van het myelomaeiwit) kan een dosis interferon-alfa-2b van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> driemaal per week (om de andere dag) als monotherapie subcutaan toegediend worden.

#### Folliculair lymfoom

De dosis van interferon-alfa-2b, als adjuvanstherapie bij chemotherapie, bedraagt 5 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) voor een periode van 18 maanden. CHOP- of gelijkaardige kuur wordt geadviseerd, maar klinische ervaring is slechts beschikbaar met CHVP (combinatie van cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide en prednisolon).

#### Carcinoïdtumor

De gebruikelijke dosis bedraagt 5 miljoen IE (3 tot 9 miljoen IE), subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag). Bij patiënten met een gevorderde aandoening kan een dagelijkse dosis van 5 miljoen IE vereist zijn. De behandeling moet tijdens en na een chirurgische ingreep tijdelijk stopgezet worden. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt reageert op de behandeling met interferon-alfa-2b.

### Maligne melanoom

Als inductiebehandeling wordt een dosis van 20 miljoen IE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b per dag gedurende 4 weken, 5 dagen per week intraveneus toegediend; de berekende dosis interferon-alfa-2b wordt aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie toegevoegd en toegediend als een infuus over een periode van 20 minuten (zie rubriek 6.6). Als onderhoudsbehandeling bedraagt de aanbevolen dosis 10 miljoen IE/m<sup>2</sup> gedurende 48 weken, drie dagen per week (om de andere dag) subcutaan toegediend.

Als zich tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b ernstige bijwerkingen voordoen, vooral als het aantal granulocyten daalt tot < 500/mm<sup>3</sup> of als de verhouding alanine aminotransferase/aspartaat aminotransferase (ALAT/ASAT) stijgt tot > 5 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling tijdelijk stop tot de bijwerking verdwijnt. De behandeling met interferon-alfa-2b moet hervat worden met 50 % van de voorgaande dosis. Als de intolerantie na aanpassing van de dosis blijft bestaan of als het aantal granulocyten daalt tot < 250/mm<sup>3</sup> of als de verhouding ALAT/ASAT stijgt tot > 10 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling met interferon-alfa-2b stop.

Alhoewel de optimale (minimale) dosering voor een volledig klinisch voordeel niet bekend is, moeten de patiënten behandeld worden met de aanbevolen dosis, met verlaging van de dosis in verband met toxiciteit zoals beschreven.

IntronA kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn 'corticosteroid withdrawal'.
- Auto-immune hepatitis; of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.
- Combinatie van IntronA met telbivudine.

#### *Kinderen en adolescenten*

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met IntronA, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met IntronA in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met IntronA stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

##### *Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:*

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd.

Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

##### **Kinderen en adolescenten: Groei en ontwikkeling (chronische hepatitis C)**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langeretermijngegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21 % van de kinderen (n=20), ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel.

##### *Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispuurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op de seksuele rijping.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met IntronA. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

#### *Bijwerkingen zoals verlenging van de coagulatieparameters en leverabnormaliteiten*

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met IntronA worden beëindigd. IntronA verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose.

Zet de behandeling met IntronA stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Elke patiënt die gedurende een behandeling met IntronA een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Hypotensie*

Hypotensie kan tijdens de behandeling met IntronA of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### *Noodzaak tot hydratatie*

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met IntronA daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

#### *Pyrexie*

Aangezien pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

#### *Patiënten met een verzwakte medische conditie*

IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

#### *Longziekten*

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van

longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

#### *Oculaire bijwerkingen*

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

#### *Bewustzijnsdaling, coma en encefalopathie*

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses IntronA.

#### *Patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen*

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

#### *Hypertriglyceridemie*

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

#### *Patiënten met psoriasis en sarcoïdose*

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasisaandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van IntronA bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### *Afstoting van nier- en levertransplantaten*

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

#### *Auto-antilichamen en auto-immuunziekten*

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het

VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

#### Gelijktijdige chemotherapie

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de behandeling met het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor de gelijktijdig toegediende chemotherapeutica (zie rubriek 4.5). Als IntronA wordt gebruikt met hydroxycarbamide, kan de frequentie en ernst van cutane vasculitis toenemen.

#### Chronische hepatitis C

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïncubeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

##### *Monotherapie*

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met IntronA voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met IntronA werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee IntronA de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met IntronA. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met IntronA kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met IntronA symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met IntronA worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met IntronA heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten).

##### *Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten*

Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met IntronA te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met IntronA mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

### *HCV/hiv Co-infectie*

Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/hiv en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien IntronA en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

### *Gelijktijdige infectie met HCV/HBV*

Gevalen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige consequenties) zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gecontroleerd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

### *Dentale en periodontale stoornissen*

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

### Laboratoriumbepalingen

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met IntronA.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALAT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met IntronA, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALAT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALAT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Bij patiënten behandeld voor een maligne melanoom moeten de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen (WBC) evenals hun differentiatie tijdens de inductiefase van de behandeling wekelijks worden gevolgd en maandelijks tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.

### Effect op de vruchtbaarheid

Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van IntronA

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en IntronA moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van IntronA met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer IntronA wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur) (zie rubriek 4.4).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van IntronA met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. IntronA mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Therapie met ribavirine is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

##### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van IntronA bij vruchtbare mannen.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met IntronA, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m<sup>2</sup>/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m<sup>2</sup>/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Pyrexie en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

##### Volwassenen

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE IntronA driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Tabel 1</b> Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van IntronA alleen of in combinatie met ribavirine |                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                                                                                                                                  | <b>Bijwerkingen</b>                                                                      |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>                                                                                                                  |                                                                                          |
| Zeer vaak:                                                                                                                                                    | Faryngitis*, virale infectie*                                                            |
| Vaak:                                                                                                                                                         | Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis                             |
| Soms:                                                                                                                                                         | Bacteriële infectie                                                                      |
| Zelden:                                                                                                                                                       | Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis                                                          |
| Niet bekend:                                                                                                                                                  | Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met HCV/HBV |

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                        | Leukopenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie<br>Aplastische anemie<br><i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura                                                                                                                                                                                          |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                            | Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose<br>Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoelighedsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                      |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                 | Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup><br>Diabetes, verergerde diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                    | Anorexie<br>Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst<br>Hyperglykemie, hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , verhoogde eetlust                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psychische aandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br><br>Niet bekend:    | Depressie, insomnia, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, zenuwachtigheid<br>Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido<br>Zelfmoordgedachten<br>Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties<br>Moordzuchtige ideeën, verandering van de psychische toestand <sup>§</sup> , manie, bipolaire stoornissen      |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Soms:<br>Zeer zelden:<br><br>Niet bekend: | Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond<br>Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, somnolentie, smaakverandering<br>Perifere neuropathie<br>Cerebrovasculaire hemorragie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie<br>Mononeuropathieën, coma <sup>§</sup>                                                            |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br><br>Zelden:<br><br>Niet bekend:                                        | Wazig zien<br>Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog<br>Retinale bloedingen <sup>§</sup> , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader <sup>§</sup> , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina <sup>§</sup><br>Sereuze ablatio retinae |
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                    | Vertigo, tinnitus<br>Gehoorverlies, gehoorstoornis                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hartaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                    | Palpataties, tachycardie<br>Pericarditis<br>Cardiomyopathie<br>Myocardinfarct, cardiale ischemie<br>Congestief hartfalen, pericardiale effusie, aritmie                                                                                                                                                                                         |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                    | Hypertensie<br>Perifere ischemie, hypotensie <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Dyspneu*, hoesten*<br>Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest<br>Longinfiltraten <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup><br>Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie <sup>¶</sup>                                                                                                                           |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                              | Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie<br>Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang<br>Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees<br>Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS <sup>§</sup> , tongpigmentatie |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                               | Hepatomegalie<br>Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                            | Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie<br>Psoriasis (nieuw of verergerd) <sup>§</sup> , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening<br>Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem                                                                |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                            | Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel<br>Artritis<br>Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                           | Frequent urineren<br>Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                                                             | Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                     | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise<br>Pijn op de injectieplaats<br>Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem                                                            |

|                    |                 |
|--------------------|-----------------|
| <b>Onderzoeken</b> |                 |
| Zeer vaak:         | Gewichtsverlies |

\*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met IntronA alleen

§Zie rubriek 4.4

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder ‘Pulmonale arteriële hypertensie’.

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer IntronA alleen werd gebruikt.

De bijwerkingen die waargenomen werden met hepatitis C zijn representatief voor de bijwerkingen die werden gerapporteerd wanneer IntronA toegediend wordt voor andere indicaties, met soms een verwachte dosis-gerelateerde toename van de incidentie. In een onderzoek waar hoge doses IntronA als ondersteunende behandeling werden toegediend aan patiënten met melanoom was de incidentie van vermoeidheid, pyrexie, myalgie, neutropenie/anemie, anorexie, nausea en braken, diarree, rillingen, griepachtige symptomen, depressie, alopecie, smaakverandering en duizeligheid bijvoorbeeld groter dan in de onderzoeken met hepatitis-C-patiënten. De ernst nam ook toe bij de behandeling met hoge doses (WHO-graad 3 en 4, bij 66 % en 14 % van de patiënten respectievelijk), in vergelijking met de lichte tot matige ernst die gewoonlijk geassocieerd wordt met lagere doses. Bijwerkingen werden in het algemeen onder controle gehouden door aanpassing van de dosis.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verscheidene tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Milde en meestal reversibele pancytopenie is gemeld. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNAp werd een verhoogde serumconcentratie van ALAT/ASAT (SGPT/SGOT) vastgesteld.

#### Kinderen en adolescenten patiënten

##### *Chronische hepatitis C – Combinatietherapie met ribavirine*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie van kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de groeivermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-upperiode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44<sup>e</sup> percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48<sup>e</sup> percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke

lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met IntronA en ribavirine werd een remming van de groei waargenomen die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens de twee klinische multicenterstudies bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Tabel 2</b> Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine |                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                                                                                                                                                  | <b>Bijwerkingen</b>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                           | Virale infectie, faryngitis<br>Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabsces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis                                 |
| <b>Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b><br>Vaak:                                                                           | Neoplasma (niet-gespecificeerd)                                                                                                                                                                             |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                              | Anemie, neutropenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie                                                                                                                                                     |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                                         | Hypothyroïdie <sup>§</sup><br>Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisatie                                                                                                                                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                          | Anorexie<br>Hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , hyperurikemie, verhoogde eetlust                                                                                                                            |
| <b>Psychische stoornissen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                              | Depressie, emotionele labiliteit, insomnia<br>Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid, gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst, zenuwachtigheid, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie |

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zenuwstelselaandoeningen</b> <sup>§</sup><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                 | Hoofdpijn, duizeligheid<br>Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie, hyperesthesie, verstoorde concentratie, somnolentie                                                                                                                                                         |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Vaak:                                                     | Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht, traanklierafwijking                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:                                                | Flush, bleekheid                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Vaak:           | Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie, nasale irritatie, rinorroe, niezen                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                           | Diarree, braken, nausea, abdominale pijn<br>Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis, gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang, tandpijn, tandaandoening |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:                                           | Abnormale leverfunctie                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                        | Alopecia, rash<br>Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem, acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring, pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken, toegenomen transpiratie                                                                                        |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:                 | Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:                                       | Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                         | <u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening<br><u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen                                                                                                                                                                  |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , malaise, prikkelbaarheid<br>Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats                                                        |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                    | Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor de leeftijd) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Letsels en intoxicaties</b><br>Vaak:                                             | Gescheurde huid                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## 4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

IntronA is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van IntronA wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met  $2,6 \times 10^8$  IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. IntronA werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreplicatie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie geïnhibeed. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

#### Chronische hepatitis B

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterftecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

#### Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon en ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van > 10,6 mg/kg, p < 0,01).

IntronA alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van IntronA wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALAT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE IntronA werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van IntronA en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van IntronA voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van IntronA + ribavirine, in vergelijking met IntronA alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met IntronA + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen en ≥ 80 % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/I98-580).

| <b>Tabel 3</b> Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met IntronA + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting |                                        |                                          |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV-genotype</b>                                                                                                                                  | <b>I<br/>N=503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Alle genotypes</b>                                                                                                                                | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotype 1</b>                                                                                                                                    | <b>9 %</b>                             | <b>29 %</b>                              | <b>33 %</b>                        |
| Genotype 1<br>≤ 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotype 1<br>> 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotype 2/3</b>                                                                                                                                  | <b>31 %</b>                            | <b>65 %</b>                              | <b>79 %</b>                        |

I IntronA (3 MIE driemaal per week)

I/R IntronA (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag)

#### *Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn*

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met hiv en HCV besmet zijn. In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die IntronA plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1.200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

| <b>Tabel 4</b> Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na IntronA in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn |                                                                                           |                                                    |                                |                                                                                                                                 |                                                                          |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Onderzoek 1<sup>1</sup></b>                                                            |                                                    |                                | <b>Onderzoek 2<sup>2</sup></b>                                                                                                  |                                                                          |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                         | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b<br>(1,5 µg/kg/<br>week) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | IntronA<br>(3 MIE TIW) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | p-<br>waar-<br>de <sup>a</sup> | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b (100<br>of<br>150 <sup>c</sup> µg/week)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA<br>(3 MIE TIW)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | p-waar-<br>de <sup>b</sup> |

|                  |               |               |       |              |             |       |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|-------------|-------|
| Alle             | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotype 1,<br>4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129)   | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27)  | 0,007 |
| Genotype 2,<br>3 | 44 % (35/80)  | 43 % (33/76)  | 0,88  | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

### *Recidiverende patiënten*

Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan IntronA vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van IntronA alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALAT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een brede studie werden 1071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten voltooiden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

### Chronische hepatitis C bij kinderen en adolescenten

Drie klinische studies zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; twee met niet-gepegyleerd interferon en ribavirine en een met gepegyleerd interferon en ribavirine. Patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen vertoonden minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen.

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. In de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens in deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

| <b>Tabel 5</b> Aanhoudende virologische respons in niet eerder behandelde kinderen en adolescenten |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | <b>3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week<br/>+<br/>ribavirine 15 mg/kg/dag</b> |
| Totale Respons <sup>a</sup> (n=118)                                                                | 54 (46 %)*                                                                             |
| Genotype 1 (n=92)                                                                                  | 33 (36 %)*                                                                             |
| Genotype 2/3/4 (n=26)                                                                              | 21 (81 %)*                                                                             |

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

#### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie, werden 97 pediatrische chronische hepatitis C patiënten geïncubeerd, die behandeld waren in de multicenterstudies met niet-gepegyleerde interferon.

Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75 % (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrische patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrische patiënten behandeld met interferon alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % BI: 95 %, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT-spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT-spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### *Resultaten van de klinische studie uitgevoerd met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine*

In een multicenterstudie werden kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA behandeld met 60 µg/m<sup>2</sup> peginterferon-alfa-2b plus 15 mg/kg/dag ribavirine eenmaal per week, gedurende 24 of 48 weken, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie peginterferon-alfa-2b met ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4 van de samenvattingen van de productkenmerken van peginterferon-alfa-2b en ribavirine). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

| <b>Tabel 6</b> Aanhoudende virologische respons (n <sup>a,b</sup> (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| n = 107                                                                                                                                                                         |                 |                 |
|                                                                                                                                                                                 | <b>24 weken</b> | <b>48 weken</b> |
| Alle genotypen                                                                                                                                                                  | 26/27 (96 %)    | 44/80 (55 %)    |
| Genotype 1                                                                                                                                                                      | -               | 38/72 (53 %)    |
| Genotype 2                                                                                                                                                                      | 14/15 (93 %)    | -               |
| Genotype 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                         | 12/12 (100 %)   | 2/3 (67 %)      |
| Genotype 4                                                                                                                                                                      | -               | 4/5 (80 %)      |

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van IntronA werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C<sub>max</sub> werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die IntronA kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

### *Kinderen en adolescenten*

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor IntronA injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 7**. De farmacokinetische eigenschappen voor IntronA en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

**Tabel 7** Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor IntronA en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen of adolescenten met chronische hepatitis C

| Parameter                   | Ribavirine<br>15 mg/kg/dag in<br>2 afzonderlijke doses<br>(n = 17) | IntronA<br>3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week<br>(n = 54) |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| T <sub>max</sub> (uur)      | 1,9 (83)                                                           | 5,9 (36)                                                      |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)    | 3275 (25)                                                          | 51 (48)                                                       |
| AUC*                        | 29.774 (26)                                                        | 622 (48)                                                      |
| Schijnbare klaring l/uur/kg | 0,27 (27)                                                          | Niet uitgevoerd                                               |

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor IntronA

#### Opname in de zaadvloeistof

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van  $20 \times 10^6$  IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die  $100 \times 10^6$  IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtafdrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>. Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtafdrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

#### IntronA plus ribavirine

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatale ratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als IntronA in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Metacresol  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na de eerste opening van de verpakking: Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C - 8 °C.

Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 28 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken, de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. IntronA kan teruggeplaatst worden in de koelkast op elk moment gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

3 ml oplossing (overeenkomend met 18 MIE) in een multi-dosis injectieflacon (type I glas) met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

IntronA wordt geleverd als:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacons
- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons

- Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

IntronA oplossing voor injectie of infusie kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluffer geleverd (zie 'Hoe IntronA zelf toe te dienen').

Bereiding van IntronA voor intraveneus infuus: Het infuus moet bereid worden onmiddellijk vóór gebruik. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet IntronA oplossing voor injectie of voor infusie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/023  
 EU/1/99/127/024  
 EU/1/99/127/025  
 EU/1/99/127/026  
 EU/1/99/127/041  
 EU/1/99/127/042  
 EU/1/99/127/045  
 EU/1/99/127/046  
 EU/1/99/127/047

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000

Datum van laatste verlenging: 9 maart 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of infusie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon oplossing voor injectie of voor infusie bevat 25 miljoen IE recombinant interferon-alfa-2b geproduceerd in *E. coli* door recombinant DNA-technologie, in 2,5 ml oplossing.

Eén ml oplossing bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of infusie.  
Heldere en kleurloze oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

#### Chronische hepatitis B

Behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis B geassocieerd met aangetoonde hepatitis B virale replicatie (aanwezigheid van DNA van hepatitis B virus (HBV-DNA) en hepatitis B antigeen (HBeAg)), een verhoogde alanine-aminotransferase (ALAT)-spiegel en een histologisch aangetoonde actieve leverinflammatie en/of -fibrose.

#### Chronische hepatitis C

Alvorens behandeling met IntronA te starten, zou aandacht gegeven moeten worden aan de resultaten van klinische studies waarin IntronA wordt vergeleken met gepegyleerd interferon (zie rubriek 5.1).

#### *Volwassen patiënten*

IntronA is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische hepatitis C die verhoogde transaminasen hebben zonder leverdecompensatie en die positief zijn voor hepatitis C virus RNA (HCV-RNA) (zie rubriek 4.4).

Voor deze indicatie wordt IntronA het beste gebruikt in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten*

IntronA, in combinatie met ribavirine, is geïndiceerd voor de behandeling van niet eerder behandelde kinderen van 3 jaar en ouder en adolescenten met chronische hepatitis C, zonder leverdecompensatie, die positief zijn voor HCV-RNA.

Wanneer de beslissing wordt genomen om de behandeling niet uit te stellen tot volwassenheid is bereikt, is het belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.

De beslissing om met de behandeling te starten dient genomen te worden na geval per geval bekeken te hebben (zie rubriek 4.4).

### Haarcelleukemie

Behandeling van patiënten met haarcelleukemie.

### Chronische myeloïde leukemie

#### *Monotherapie*

Behandeling van volwassen patiënten met positieve chronische myeloïde leukemie met Philadelphia-chromosoom of een bcr/abl-translocatie.

Klinische ervaring geeft aan dat een hematologische en cytogenetische major/minor respons mogelijk is bij de meerderheid van de behandelde patiënten. Een major cytogenetische respons wordt bepaald door  $< 34\%$  Ph<sup>+</sup> leukemische cellen in het beenmerg terwijl een minor respons  $\geq 34\%$  is, maar  $< 90\%$  Ph<sup>+</sup> cellen in het beenmerg.

#### *Combinatietherapie*

Er is aangetoond dat de combinatie van interferon-alfa-2b met cytarabine (Ara-C), toegediend gedurende de eerste 12 maanden behandeling, de incidentie van major cytogenetische respons significant verhoogt en de totale overleving na drie jaar significant verhoogt in vergelijking met interferon-alfa-2b als monotherapie.

### Multipel myeloom

Als onderhoudstherapie bij patiënten waarbij een objectieve remissie is bereikt (meer dan 50 % vermindering van het myelomacielwit) na een initiële inductiechemotherapie.

Recent klinisch onderzoek geeft aan dat een onderhoudstherapie met interferon-alfa-2b de plateaufase verlengt; een effect op de totale overleving is echter niet onomstotelijk bewezen.

### Folliculair lymfoom

Als adjuvanstherapie bij een geschikte combinatie-inductiechemotherapie zoals een CHOP- of gelijkaardige kuur bij de behandeling van folliculair lymfoom met een hoge tumorlast. Men spreekt van een hoge tumorlast als ten minste één van de volgende factoren aanwezig is: omvangrijke tumormassa ( $> 7$  cm), betrokkenheid van drie of meer lymfeklieren (elk  $> 3$  cm), systemische symptomen (gewichtsverlies  $> 10\%$ , pyrexie  $> 38^\circ\text{C}$  gedurende meer dan 8 dagen of nachtelijk zweten), splenomegalie tot voorbij de navel, obstructie van belangrijke organen of compressiesyndroom, orbitale of epidurale betrokkenheid, serieuze effusie of leukemie.

### Carcinoïdtumoren

Behandeling van carcinoïdtumoren met lymfeklieren of levermetastasen en met ‘carcinoïdsyndroom’.

### Maligne melanoom

Als adjuvanstherapie bij patiënten die na chirurgie vrij van ziekte zijn maar die een hoog risico op systemische recidieven hebben, bijvoorbeeld patiënten met primaire of terugkerende (klinische of pathologische) betrokkenheid van lymfeklieren.

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling mag alleen gestart worden door een arts met ervaring in de behandeling van de ziekte.

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Geschikte doseringsvorm en sterkte moeten gekozen worden.

Indien bijwerkingen optreden gedurende de behandeling met IntronA voor om het even welke indicatie, pas de dosering aan of onderbreek de behandeling tijdelijk tot deze bijwerkingen verminderen. In geval van hardnekkige of terugkerende intolerantie na adequate dosisaanpassing, of indien de ziekte verergert, zet de behandeling met IntronA stop. Bij een onderhoudsbehandeling met subcutane toediening kan de arts beslissen of de patiënt zich zelf de dosis toedient.

### Chronische hepatitis B

De aanbevolen dosis ligt tussen 5 tot 10 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) gedurende 4 tot 6 maanden.

De toegediende dosis moet gereduceerd worden met 50 % als hematologische afwijkingen optreden (witte bloedcellen  $< 1.500/\text{mm}^3$ , granulocyten  $< 1000/\text{mm}^3$ , trombocyten  $< 100.000/\text{mm}^3$ ). De behandeling moet stopgezet worden in geval van ernstige leukopenie ( $< 1200/\text{mm}^3$ ), ernstige neutropenie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) of ernstige trombocytopenie ( $< 70.000/\text{mm}^3$ ).

Zet de behandeling met IntronA stop indien geen verbetering wordt waargenomen wat betreft HBV-DNA in het serum na drie tot vier maanden behandeling (met de maximaal getolereerde dosis). Dit geldt voor alle patiënten.

### Chronische hepatitis C

#### *Volwassenen*

Een dosis van 3 miljoen IE IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan aan volwassen patiënten toegediend, als monotherapie of in combinatie met ribavirine.

#### *Kinderen van 3 jaar of ouder en adolescenten*

Een dosis van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA wordt driemaal per week (om de andere dag) subcutaan toegediend, in combinatie met ribavirine capsules of drank elke dag samen met voedsel oraal toegediend in twee afzonderlijke doses ('s ochtends en 's avonds).

(Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine capsules voor de dosis van ribavirine-capsules en de richtlijnen voor de dosisaanpassing voor de combinatietherapie. Voor pediatrische patiënten die  $< 47$  kg wegen of geen capsules kunnen slikken, zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine drank.).

#### *Recidiverende patiënten (volwassenen)*

IntronA wordt toegediend in combinatie met ribavirine. Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 6 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende 6 maanden.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (volwassenen)*

De werkzaamheid van IntronA wordt verbeterd in combinatie met ribavirine. IntronA alleen moet toegediend worden voornamelijk in geval van intolerantie of contra-indicatie voor ribavirine.

#### *- IntronA in combinatie met ribavirine*

Op basis van de resultaten van het klinisch onderzoek, met gegevens over 12 maanden behandeling, is het aan te raden dat patiënten worden behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine gedurende tenminste 6 maanden.

De behandeling moet voortgezet worden gedurende een volgende periode van 6 maanden (d.w.z. een totaal van 12 maanden) bij patiënten die na 6 maanden een negatieve HCV-RNA hebben vertoond, en met een viraal genotype 1 (bepaald met een monster vóór de start van de behandeling) en met een hoge virale belasting vóór de start van de behandeling.

Men moet met andere negatieve prognostische factoren (leeftijd  $> 40$  jaar, mannelijk geslacht, septale fibrose) rekening houden, wanneer men beslist de behandeling tot 12 maanden voort te zetten.

Tijdens klinische onderzoeken vertoonden patiënten die geen virologische respons hadden na 6 maanden behandeling (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet) geen aanhoudende virologische respons (HCV-RNA lager dan de onderste detectielimiet zes maanden na het einde van de behandeling).

- IntronA alleen

De optimale duur van behandeling met IntronA alleen is nog niet volledig vastgesteld, maar een therapie van 12 tot 18 maanden wordt geadviseerd.

Het wordt aanbevolen dat patiënten gedurende tenminste 3 tot 4 maanden met IntronA alleen behandeld worden, waarna de HCV-RNA-status bepaald moet worden. De behandeling moet voortgezet worden bij patiënten die een negatieve HCV-RNA vertonen.

#### *Niet eerder behandelde patiënten (kinderen en adolescenten)*

De werkzaamheid en veiligheid van IntronA in combinatie met ribavirine werd bestudeerd bij kinderen en adolescenten die niet eerder behandeld werden voor chronische hepatitis C.

Duur van de behandeling bij kinderen en adolescenten

- Genotype 1: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt één jaar. Het is zeer onwaarschijnlijk dat patiënten die geen virologische respons vertonen na 12 weken behandeling, een blijvende virologische respons zullen ontwikkelen (negatieve voorspelbare waarde 96 %). Het wordt daarom aangeraden om bij kinderen en adolescenten die combinatietherapie met IntronA/ribavirine krijgen de behandeling stop te zetten als hun HCV-RNA in week 12 een daling vertoont van  $< 2 \log_{10}$  ten opzichte van de situatie voorafgaand aan de behandeling, of als bij hen in week 24 van de behandeling HCV-RNA kan worden waargenomen.
- Genotype 2/3: De aanbevolen behandelingsduur bedraagt 24 weken.

#### Haarcelleukemie

De aanbevolen dosis bedraagt 2 miljoen IE/m<sup>2</sup> subcutaan toegediend driemaal per week (om de andere dag) voor patiënten met of zonder splenectomie. Voor de meeste patiënten met haarcelleukemie treedt de normalisatie van één of meer hematologische parameters op binnen één tot twee maanden behandeling met IntronA. De verbetering van alle drie hematologische parameters (granulocyten, bloedplaatjes en hemoglobineconcentratie) kan zes maanden of meer vergen. Deze therapie dient te worden voortgezet, tenzij de ziekte snel verergert of ernstige intolerantieverschijnselen optreden.

#### Chronische myeloïde leukemie

De aanbevolen dosis IntronA bedraagt 4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks subcutaan toegediend. Sommige patiënten vertoonden een verbetering met 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> IntronA dagelijks subcutaan toegediend in combinatie met cytarabine (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan toegediend gedurende 10 dagen per maand (tot een maximale dagelijkse dosis van 40 mg). Dien de maximaal getolereerde dosis IntronA (4 tot 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> per dag) toe om de hematologische remissie te behouden, wanneer het aantal witte bloedcellen onder controle is.

De behandeling met IntronA moet worden stopgezet na 8 tot 12 weken behandeling indien niet ten minste een gedeeltelijke hematologische remissie of een klinisch relevante cytoreductie wordt bereikt.

#### Multipel myeloom

##### *Onderhoudsbehandeling*

Bij patiënten die na een initiële inductiechemotherapie in de plateaufase zijn (meer dan 50 % reductie van het myelomaeiwit) kan een dosis interferon-alfa-2b van 3 miljoen IE/m<sup>2</sup> driemaal per week (om de andere dag) als monotherapie subcutaan toegediend worden.

#### Folliculair lymfoom

De dosis van interferon-alfa-2b, als adjuvanttherapie bij chemotherapie, bedraagt 5 miljoen IE, subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag) voor een periode van 18 maanden. CHOP- of gelijkaardige kuur wordt geadviseerd, maar klinische ervaring is slechts beschikbaar met CHVP (combinatie van cyclofosamide, doxorubicine, teniposide en prednisolon).

#### Carcinoïdtumor

De gebruikelijke dosis bedraagt 5 miljoen IE (3 tot 9 miljoen IE), subcutaan toegediend, driemaal per week (om de andere dag). Bij patiënten met een gevorderde aandoening kan een dagelijkse dosis van 5 miljoen IE vereist zijn. De behandeling moet tijdens en na een chirurgische ingreep tijdelijk

stopgezet worden. De behandeling kan worden voortgezet zolang de patiënt reageert op de behandeling met interferon-alfa-2b.

#### Maligne melanoom

Als inductiebehandeling wordt een dosis van 20 miljoen IE/m<sup>2</sup> interferon-alfa-2b per dag gedurende 4 weken, 5 dagen per week intraveneus toegediend; de berekende dosis interferon-alfa-2b wordt aan natriumchloride 9 mg/ml (0,9 %) oplossing voor injectie toegevoegd en toegediend als een infuus over een periode van 20 minuten (zie rubriek 6.6). Als onderhoudsbehandeling bedraagt de aanbevolen dosis 10 miljoen IE/m<sup>2</sup> gedurende 48 weken, drie dagen per week (om de andere dag) subcutaan toegediend.

Als zich tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b ernstige bijwerkingen voordoen, vooral als het aantal granulocyten daalt tot < 500/mm<sup>3</sup> of als de verhouding alanine aminotransferase/aspartaat aminotransferase (ALAT/ASAT) stijgt tot > 5 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling tijdelijk stop tot de bijwerking verdwijnt. De behandeling met interferon-alfa-2b moet hervat worden met 50 % van de voorgaande dosis. Als de intolerantie na aanpassing van de dosis blijft bestaan of als het aantal granulocyten daalt tot < 250/mm<sup>3</sup> of als de verhouding ALAT/ASAT stijgt tot > 10 x de bovengrens van de normale waarde, zet de behandeling met interferon-alfa-2b stop.

Alhoewel de optimale (minimale) dosering voor een volledig klinisch voordeel niet bekend is, moeten de patiënten behandeld worden met de aanbevolen dosis, met verlaging van de dosis in verband met toxiciteit zoals beschreven.

IntronA kan toegediend worden met een steriele glazen of plastic wegwerpinjectiespuit.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Een voorgeschiedenis van reeds bestaande ernstige hartaandoeningen, bijvoorbeeld een niet-gecontroleerde congestieve hartinsufficiëntie, recent myocardinfarct, ernstige ritmestoornissen.
- Ernstige stoornis van de nier- of leverfunctie, met inbegrip van stoornissen veroorzaakt door metastasen.
- Epilepsie en/of aangetaste functie van het centraal zenuwstelsel (CZS) (zie rubriek 4.4).
- Chronische hepatitis met gedecompenseerde levercirrose.
- Chronische hepatitis bij patiënten die recentelijk behandeld werden of onder behandeling zijn met immunosuppressiva, met uitzondering van korte termijn 'corticosteroid withdrawal'.
- Auto-immune hepatitis, of voorgeschiedenis van auto-immuunziekten; personen die een transplantaat onder immunosuppressie kregen.
- Reeds bestaande schildklier-aandoening, tenzij deze aandoening onder controle kan worden gehouden met een conventionele behandeling.
- Combinatie van IntronA met telbivudine.

#### *Kinderen en adolescenten*

- Bestaan of voorgeschiedenis van een ernstige psychiatrische stoornis, met name ernstige depressie, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### **Psychiatrische effecten en centraal zenuwstelsel (CZS)**

Ernstige effecten op het CZS, in het bijzonder depressie, zelfmoordgedachten en zelfmoordpoging werden waargenomen bij sommige patiënten tijdens een behandeling met IntronA, en zelfs na stopzetting van de behandeling voornamelijk tijdens de follow-upperiode van 6 maanden. Bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met IntronA in combinatie met ribavirine werden zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid). Andere effecten op het CZS waaronder agressief gedrag (soms gericht op anderen, zoals moordzuchtige ideeën), bipolaire stoornissen, manie, verwardheid en veranderingen van de mentale toestand werden waargenomen met alfa-interferonen. Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden op tekenen of symptomen van psychiatrische stoornissen. Indien dergelijke symptomen optreden, moet de voorschrijvende arts de potentiële ernst van deze bijwerkingen voor ogen houden en moet de noodzaak voor een geschikte therapeutische behandeling overwogen worden. Indien de psychiatrische symptomen aanhouden of verergeren, of indien zelfmoord- of moordgedachten worden vastgesteld, wordt aanbevolen de behandeling met IntronA stop te zetten en de patiënt te volgen, met psychiatrische interventie zoals aangewezen.

##### *Patiënten met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische aandoeningen:*

Als een behandeling met interferon-alfa-2b noodzakelijk wordt geacht bij volwassen patiënten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen, mag deze pas worden ingesteld nadat een geschikte geïndividualiseerde diagnostische en therapeutische aanpak van de psychiatrische stoornis werd verzekerd.

Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en adolescenten met een bestaan of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

##### *Patiënten met verslavingsproblematiek:*

Met HCV geïnfecteerde patiënten bij wie ook verslavingsproblematiek speelt (alcohol, cannabis enz.), hebben een hoger risico op psychiatrische stoornissen of verergering van bestaande psychiatrische stoornissen als ze worden behandeld met alfa-interferon. Als behandeling met alfa-interferon bij deze patiënten nodig wordt geacht, moet de aanwezigheid van psychiatrische comorbiditeiten en de kans op mogelijk ander misbruik van stoffen zorgvuldig worden beoordeeld en afdoende worden behandeld voordat de therapie wordt ingesteld. Waar nodig moet een interdisciplinaire aanpak met een deskundige uit de geestelijke gezondheidszorg of verslavingsspecialist worden overwogen om de patiënt te beoordelen, behandelen en volgen. Patiënten moeten tijdens en zelfs na stopzetting van de behandeling zorgvuldig worden gecontroleerd. Vroegtijdige interventie bij terugkeer of ontwikkeling van psychiatrische stoornissen en verslaving wordt aanbevolen.

##### **Kinderen en adolescenten: Groei en ontwikkeling (chronische hepatitis C)**

Gedurende de combinatietherapie met interferon (standaard en gepegyleerd)/ribavirine, welke tot 48 weken kan duren bij patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar, kwamen gewichtsverlies en groeiremming vaak voor (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De langeretermijngegevens bij kinderen behandeld met de combinatietherapie met standaard interferon/ribavirine wijzen ook op een substantiële remming van de groei (> 15 percentiel daling in lengte percentiel vergeleken met de uitgangswaarde) bij 21 % van de kinderen (n=20), ondanks dat de behandeling meer dan 5 jaar geleden beëindigd is. Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel.

##### *Geval per geval voordeel/risico beoordeling bij kinderen*

Het verwachte voordeel van de behandeling moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de bevindingen uit klinische studies over de veiligheid voor kinderen en adolescenten (zie rubrieken 4.8 en 5.1).

- Het is belangrijk in overweging te nemen dat de combinatietherapie een remming van de groei kan induceren die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd.
- Het risico dient afgewogen te worden tegen de eigenschappen van de aandoening van het kind, zoals bewijs van progressie van de ziekte (in het bijzonder fibrose), comorbiditeit welke de progressie van de ziekte negatief kan beïnvloeden (zoals hiv co-infectie), alsook prognostische factoren voor de respons (HCV genotype en virale belasting).

Waar mogelijk dient het kind behandeld te worden na de puberale groeispuurt om het risico op remming van de groei te verminderen. Er zijn geen gegevens over de langetermijneffecten op de seksuele rijping.

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Acute overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxis) op interferon-alfa-2b werden zelden vastgesteld tijdens de behandeling met IntronA. Indien zich een dergelijke reactie voordoet, onderbreek de behandeling en start onmiddellijk een aangepaste therapie. Bij voorbijgaande rash is stopzetting van de behandeling niet noodzakelijk.

#### *Bijwerkingen zoals verlenging van de coagulatieparameters en leverabnormaliteiten*

Bij matige tot ernstige bijwerkingen kan een aanpassing van de dosering noodzakelijk zijn en in sommige gevallen moet de behandeling met IntronA worden beëindigd. IntronA verhoogt het risico op leverdecompensatie en overlijden bij patiënten met cirrose.

Zet de behandeling met IntronA stop bij patiënten met chronische hepatitis waarvan de parameters duiden op een verlenging van de coagulatie, wat kan wijzen op leverdecompensatie.

Elke patiënt die gedurende een behandeling met IntronA een afwijking van de leverfunctie vertoont, moet nauwlettend gevolgd worden en de behandeling moet worden stopgezet indien de tekenen en symptomen verergeren.

Bij cirrotische patiënten dienen leverenzymen en leverfunctie nauwlettend gecontroleerd te worden.

#### *Hypotensie*

Hypotensie kan tijdens de behandeling met IntronA of tot twee dagen na de therapie voorkomen. Een ondersteunende behandeling kan noodzakelijk zijn.

#### *Noodzaak tot hydratatie*

Voldoende vloeistof moet worden toegediend aan patiënten die behandeld worden met IntronA daar bij enkele patiënten hypotensie, gerelateerd aan vochtdepletie, is waargenomen. Vochttoediening kan dus noodzakelijk zijn.

#### *Pyrexie*

Aangezien pyrexie geassocieerd kan zijn met de griepachtige verschijnselen die vaak worden vastgesteld gedurende een behandeling met interferon, moeten andere oorzaken van aanhoudende pyrexie uitgesloten worden.

#### *Patiënten met een verzwakte medische conditie*

IntronA moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten met een verzwakte medische conditie, zoals bij een voorgeschiedenis van longaandoening (bijv. chronische obstructieve longaandoening) of diabetes mellitus, neigend naar ketoacidose. Voorzichtigheid moet ook betracht worden bij patiënten met stollingsstoornissen (bijv. tromboflebitis, longembolie) of ernstige myelosuppressie.

#### *Longziekten*

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.5). Bij elke patiënt die pyrexie, hoest, dyspneu of andere respiratoire symptomen vertoont, moet een röntgenfoto van de thorax gemaakt worden. Indien op deze röntgenfoto van de thorax longinfiltratie zichtbaar is of er een bewijs van

longfunctiefalen is, moet de patiënt nauwlettend gevolgd worden. Indien nodig, zet de behandeling met interferon-alfa stop. Alhoewel dit vooral werd gemeld bij met interferon-alfa behandelde patiënten met chronische hepatitis C, werden deze bijwerkingen ook gemeld bij patiënten met kanker behandeld met interferon-alfa. Onmiddellijke stopzetting van de toediening van interferon-alfa en behandeling met corticosteroïden lijken bij te dragen tot het verdwijnen van de pulmonale bijwerkingen.

#### *Oculaire bijwerkingen*

Oculaire bijwerkingen (zie rubriek 4.8), inclusief retinale bloedingen, wattenachtige vlekken op de retina, sereuze ablatio retinae en obstructie van de retinale arterie of ader werden in zeldzame gevallen gerapporteerd na behandeling met alfa-interferonen. Alle patiënten zouden een basisoogonderzoek moeten ondergaan. Elke patiënt die klachten heeft over wijzigingen in gezichtsscherpte of gezichtsveld of andere oftalmologische symptomen tijdens de behandeling met IntronA, moet onmiddellijk een volledig oogonderzoek ondergaan. Periodieke oogonderzoeken tijdens de behandeling met IntronA worden in het bijzonder aanbevolen bij patiënten met afwijkingen die geassocieerd kunnen worden met retinopathie zoals diabetes mellitus of hypertensie. Het is aangeraden de behandeling met IntronA te stoppen bij patiënten die nieuwe of steeds erger wordende oftalmologische stoornissen ontwikkelen.

#### *Bewustzijnsdaling, coma en encefalopathie*

Bij hogere doses zijn ernstige bewustzijnsdaling en coma, waaronder gevallen van encefalopathie, vastgesteld bij enkele patiënten, meestal bejaarden. Alhoewel deze effecten meestal reversibel zijn, nam een volledig herstel bij sommige patiënten tot drie weken in beslag. Zeer zelden traden convulsies op na behandeling met hoge doses IntronA.

#### *Patiënten met reeds bestaande hartafwijkingen*

Volwassen patiënten met een voorgeschiedenis van congestieve hartinsufficiëntie, myocardinfarct en/of voorgaande of bestaande ritmestoornissen, die met IntronA behandeld worden, moeten nauwlettend gevolgd worden. Het wordt aanbevolen dat patiënten met een reeds bestaande hartafwijking en/of diegenen die in een gevorderd stadium van kanker zijn, routinematig een ECG ondergaan, zowel vóór als tijdens de behandeling. Hartritmestoornissen (vooral supraventriculair) reageren gewoonlijk op conventionele therapie, maar het kan noodzakelijk zijn de behandeling met IntronA te stoppen. Er zijn geen gegevens bij kinderen of adolescenten met een voorgeschiedenis van hartziekte.

#### *Hypertriglyceridemie*

Hypertriglyceridemie en verergering van hypertriglyceridemie, soms ernstig, is waargenomen. Het wordt daarom aangeraden de lipidenconcentraties te controleren.

#### *Patiënten met psoriasis en sarcoïdose*

Aangezien gemeld is dat interferon-alfa reeds bestaande psoriasis-aandoeningen en sarcoïdose verergerde, wordt het gebruik van IntronA bij patiënten met psoriasis of sarcoïdose alleen aangeraden als het potentiële voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

#### *Afstoting van nier- en levertransplantaten*

Preliminair gegevens wijzen erop dat er mogelijk een verband is tussen een behandeling met interferon-alfa en een verhoogde afstoting van niertransplantaten. Afstoting van levertransplantaten werd eveneens gemeld.

#### *Auto-antilichamen en auto-immuunziekten*

De ontwikkeling van auto-antilichamen en auto-immuunziekten werd gemeld tijdens behandeling met alfa-interferonen. Patiënten met aanleg voor het ontwikkelen van auto-immuunziekten kunnen een verhoogd risico lopen. Patiënten met tekenen of symptomen die geassocieerd worden met auto-immuunziekten moeten nauwlettend worden geëvalueerd, en de voordeel-risicoverhouding voor het voortzetten van de behandeling met interferon moet opnieuw worden beoordeeld (zie ook rubriek 4.4 Chronische hepatitis C, monotherapie (schildklierafwijkingen) en rubriek 4.8).

Gevalen van het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) zijn gemeld bij patiënten met chronische hepatitis C die werden behandeld met interferon. Dit syndroom is een granulomateuze inflammatoire ziekte die de ogen, het gehoorsysteem, het hersenvlies en de huid aantast. Als het

VKH-syndroom wordt vermoed, moet antivirale therapie worden gestopt en corticosteroïdentherapie worden besproken (zie rubriek 4.8).

### Gelijktijdige chemotherapie

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan tot een verhoogde kans op toxiciteit (duur en ernst) leiden. Dit kan levensbedreigend of fataal zijn ten gevolge van de behandeling met het gelijktijdig toegediende geneesmiddel. De meest voorkomende potentieel levensbedreigende of fatale bijwerkingen zijn mucositis, diarree, neutropenie, nierinsufficiëntie en verstoring van het elektrolytenevenwicht. Wegens de verhoogde kans op toxiciteit is een zorgvuldige aanpassing van de dosering noodzakelijk voor IntronA en ook voor de gelijktijdig toegediende chemotherapeutica (zie rubriek 4.5). Als IntronA wordt gebruikt met hydroxycarbamide, kan de frequentie en ernst van cutane vasculitis toenemen.

### Chronische hepatitis C

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Alle patiënten uit de chronische-hepatitis-C-studies ondergingen een leverbiopsie vooraleer ze in de studie geïnccludeerd werden, maar in bepaalde gevallen (bijv. patiënten met genotype 2 en 3) is behandeling zonder histologische bevestiging mogelijk. Recente behandelingsrichtlijnen moeten geraadpleegd worden om na te gaan of leverbiopsie noodzakelijk is voor het begin van de behandeling.

#### *Monotherapie*

Zelden ontwikkelden volwassen patiënten behandeld met IntronA voor chronische hepatitis C schildklierafwijkingen, hetzij hyper- of hypothyroïdie. In klinische onderzoeken waarbij de behandeling met IntronA werd toegepast, ontwikkelde 2,8 % van de patiënten schildklierafwijkingen. De afwijkingen konden onder controle worden gehouden door een conventionele behandeling van schildklierdisfunctie. Het mechanisme waarmee IntronA de functie van de schildklier wijzigt is niet bekend. Bepaal de serumspiegels van het Thyroïd Stimulerend Hormoon (TSH) vóór de behandeling van chronische hepatitis C met IntronA. Elke schildklierafwijking die op dat moment gevonden wordt, moet behandeld worden met een conventionele behandeling. De behandeling met IntronA kan gestart worden indien de TSH-spiegels binnen normale waarden gehouden kunnen worden met medicatie. Controleer de TSH-spiegels indien de patiënt gedurende de behandeling met IntronA symptomen ontwikkelt die wijzen op een mogelijke schildklierdisfunctie. In geval van een schildklierdisfunctie kan de behandeling met IntronA worden voortgezet indien de TSH-spiegels met medicatie binnen normale waarden kunnen worden gehouden. Stopzetting van de behandeling met IntronA heeft geen reversibel effect op de schildklierdisfunctie die tijdens de behandeling optreedt (zie ook Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten).

#### *Bijkomende monitoring van de schildklier specifiek voor kinderen en adolescenten*

Ongeveer 12 % van de kinderen die met interferon-alfa-2b en ribavirine behandeld werd, ontwikkelde een verhoging van thyroïd stimulerend hormoon (TSH). Nog eens ongeveer 4 % vertoonde een voorbijgaande daling beneden de onderste grens van de normale waarde. Vooraleer met een behandeling met IntronA te starten, moeten de TSH-waarden geëvalueerd worden, en ingeval een schildklierstoornis wordt vastgesteld, moet deze met een conventionele therapie behandeld worden. Een behandeling met IntronA mag opgestart worden indien de TSH-waarden door medicatie binnen de normale waarden kunnen behouden worden. Schildklierdisfunctie werd waargenomen tijdens de behandeling met interferon-alfa-2b en ribavirine. Indien schildklierstoornissen worden gedetecteerd, dient de schildklierstatus van de patiënt geëvalueerd en behandeld te worden zoals klinisch is aangewezen. Kinderen en adolescenten moeten om de 3 maanden gecontroleerd worden op tekenen van schildklierdisfunctie (bijv. TSH).

### *HCV/hiv Co-infectie*

Patiënten die gelijktijdig besmet zijn met HCV/hiv en een hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART) krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen om lactaatacidose te ontwikkelen.

Voorzichtigheid is geboden indien IntronA en ribavirine aan de HAART worden toegevoegd (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine). Patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen, zouden een verhoogd risico kunnen lopen om anemie te ontwikkelen.

Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn, en een gevorderde cirrose hebben, en HAART krijgen, kunnen een verhoogd risico lopen op leverdecompensatie en de dood. Toevoeging van alfa-interferonen alleen of in combinatie met ribavirine kan het risico bij deze doelgroep verhogen.

### *Gelijktijdige infectie met HCV/HBV*

Gevalen van reactivatie van hepatitis B (sommige met ernstige consequenties) zijn gemeld bij patiënten die gelijktijdig geïnfecteerd zijn met hepatitis B- en C-virus en behandeld zijn met interferon. De frequentie van een dergelijke reactivatie lijkt laag te zijn.

Voorafgaand aan behandeling met interferon voor hepatitis C dienen alle patiënten op hepatitis B gescreend te worden; patiënten met een gelijktijdige infectie met hepatitis B en C moeten dan zorgvuldig gecontroleerd en behandeld worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

### *Dentale en periodontale stoornissen*

Dentale en periodontale stoornissen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kon een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langetermijnbehandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. Patiënten moeten hun tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig een tandonderzoek laten doen. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als deze reactie optreedt, moeten ze worden geadviseerd hun mond nadien grondig te spoelen.

### Laboratoriumbepalingen

Standaard hematologiebepalingen en bloedchemie (volledige en differentiële bloedbeeldbepaling, bloedplaatjestelling, elektrolyten, leverenzymen, eiwitspectrum, serumbilirubine en serumcreatinine) moeten bij alle patiënten uitgevoerd worden vóór en tijdens een systemische behandeling met IntronA.

Bij de behandeling van hepatitis B of C is het aanbevolen testschema: week 1, 2, 4, 8, 12 en 16 en vervolgens om de maand gedurende de behandeling. Indien ALAT (SGPT) toeneemt tot 2 maal, of tot meer dan 2 maal de beginwaarde tijdens de behandeling met IntronA, mag de behandeling worden voortgezet tenzij tekenen en symptomen van leverfalen worden waargenomen. Tijdens deze verhoging van de ALAT-spiegel (SGPT) moeten om de 2 weken de volgende leverfunctietesten uitgevoerd worden: ALAT (SGPT), protrombinetijd, alkalische fosfatasen, albumine en bilirubine.

Bij patiënten behandeld voor een maligne melanoom moeten de leverfunctie en het aantal witte bloedcellen (WBC) evenals hun differentiatie tijdens de inductiefase van de behandeling wekelijks worden gevolgd en maandelijks tijdens de onderhoudsfase van de behandeling.

### Effect op de vruchtbaarheid

Interferon kan de vruchtbaarheid verminderen (zie rubriek 4.6 en 5.3).

### Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van IntronA

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactiestudies zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Bij gelijktijdig gebruik van narcotica, hypnotica of sedativa en IntronA moet de grootste voorzichtigheid in acht worden genomen.

Interacties van IntronA met andere geneesmiddelen zijn niet volledig onderzocht. Voorzichtigheid is geboden wanneer IntronA wordt toegediend in combinatie met andere mogelijk myelosuppressieve middelen.

Interferonen kunnen het oxidatieve metaboliseringsproces beïnvloeden. Men moet hiermee rekening houden bij een gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die volgens deze weg worden gemetaboliseerd zoals de xanthinederivaten theofylline of aminofylline. Bij gelijktijdige behandeling met xanthinederivaten moeten de serumspiegels van theofylline worden gevolgd en de dosering indien nodig worden aangepast.

Longinfiltraten, pneumonitis en pneumonie, soms met fatale afloop, werd zelden waargenomen bij patiënten behandeld met interferon-alfa, ook bij behandeling met IntronA. De etiologie is niet bekend. Deze symptomen werden vaker gemeld wanneer shosaikoto, een Chinees kruidengeneesmiddel, gelijktijdig werd toegediend met interferon-alfa (zie rubriek 4.4).

Toediening van IntronA in combinatie met andere chemotherapeutische stoffen (bijv. Ara-C, cyclofosfamide, doxorubicine, teniposide) kan aanleiding geven tot een verhoogd risico op toxiciteit (ernst en duur) (zie rubriek 4.4).

Zie ook de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Een klinisch onderzoek naar de combinatie van telbivudine, 600 mg/dag, met gepegyleerd interferon-alfa-2a, 180 microgram eenmaal per week subcutaan, wijst uit dat deze combinatie gepaard gaat met een verhoogd risico op het ontwikkelen van perifere neuropathie. Het mechanisme achter deze voorvallen is niet bekend (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 4.5 van de Samenvatting van de productkenmerken van telbivudine). Daarnaast zijn de veiligheid en werkzaamheid van telbivudine in combinatie met interferonen voor de behandeling van chronische hepatitis B niet aangetoond. Daarom is de combinatie van IntronA met telbivudine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van interferon-alfa-2b bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. IntronA mag alleen gebruikt worden gedurende de zwangerschap indien het potentiële gunstige effect opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

##### *Combinatietherapie met ribavirine*

Therapie met ribavirine is gecontra-indiceerd bij vrouwen die zwanger zijn.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of de bestanddelen van dit geneesmiddel in de moedermelk worden uitgescheiden. Vanwege het risico op bijwerkingen bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, moet de borstvoeding onderbroken worden voordat de behandeling gestart wordt.

#### Vruchtbare vrouwen/anticonceptie voor mannen en vrouwen

Vruchtbare vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling. Verminderde oestradiol- en progesteronconcentraties in het serum werden gemeld bij vrouwen behandeld met humaan leukocyteninterferon.

Voorzichtigheid is geboden bij het gebruik van IntronA bij vruchtbare mannen.

#### *Combinatietherapie met ribavirine*

Ribavirine veroorzaakt ernstige geboortefwijkingen indien toegediend tijdens de zwangerschap. Men moet uiterst voorzichtig zijn zwangerschap te voorkomen bij vrouwelijke patiënten of partners van mannelijke patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine gebruiken. Vruchtbare vrouwen moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de vier maanden na het einde van de behandeling. Mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten een effectief anticonceptiemiddel gebruiken tijdens de behandeling en gedurende de zeven maanden na het einde van de behandeling (zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten geïnformeerd worden dat zij vermoeidheid, slaperigheid of verwardheid kunnen ontwikkelen gedurende de behandeling met IntronA, en daarom wordt het aangeraden dat zij geen voertuigen besturen of machines bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Zie de Samenvatting van de productkenmerken van ribavirine voor bijwerkingen die met ribavirine geassocieerd zijn als IntronA in combinatie met ribavirine bij patiënten met chronische hepatitis C toegediend moet worden.

Tijdens klinische onderzoeken met een uitgebreide reeks indicaties en een groot aantal doses (van 6 MIE/m<sup>2</sup>/week bij haarcelleukemie tot 100 MIE/m<sup>2</sup>/week bij melanoom) waren de frequentst gerapporteerde bijwerkingen pyrexie, vermoeidheid, hoofdpijn en myalgie. Pyrexie en vermoeidheid bleken vaak reversibel te zijn binnen 72 uur na de onderbreking of de stopzetting van de behandeling.

#### Volwassenen

Tijdens klinische onderzoeken in de patiëntenpopulatie met hepatitis C werden patiënten behandeld gedurende één jaar met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. Alle patiënten in deze onderzoeken kregen 3 MIE IntronA driemaal per week. **Tabel 1** geeft de frequentie van melding van (aan de behandeling gerelateerde) bijwerkingen door patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken met niet eerder behandelde patiënten die gedurende 1 jaar werden behandeld. De ernst was in het algemeen licht tot matig. De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 1** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens klinische studies en na het in de handel brengen. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$  tot  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1000$  tot  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$  tot  $< 1/1000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ); niet bekend. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1** Bijwerkingen die werden gemeld tijdens klinische onderzoeken of na het in de handel brengen van IntronA alleen of in combinatie met ribavirine

| Systeem/orgaanklassen | Bijwerkingen |
|-----------------------|--------------|
|-----------------------|--------------|

|                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Niet bekend:      | Faryngitis*, virale infectie*<br>Bronchitis, sinusitis, herpes simplex (resistentie), rinitis<br>Bacteriële infectie<br>Pneumonie <sup>§</sup> , sepsis<br>Reactivatie van hepatitis B bij patiënten die gelijktijdig geïnficeerd zijn met HCV/HBV                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:             | Leukopenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie, lymfopenie<br>Aplastische anemie<br><i>Pure red cell aplasia</i> , idiopathische trombocytopenische purpura, trombotische trombocytopenische purpura                                                                                                                                                                                          |
| <b>Immuunsysteemaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                 | Sarcoïdose, verergering van sarcoïdose<br>Systemische lupus erythematosus, vasculitis, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada, acute overgevoeligheidsreacties met inbegrip van urticaria, angio-oedeem, bronchoconstrictie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                     |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                      | Hypothyroïdie <sup>§</sup> , hyperthyroïdie <sup>§</sup><br>Diabetes, verergerde diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                         | Anorexie<br>Hypocalciëmie, dehydratie, hyperurikemie, dorst<br>Hyperglykemie, hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , verhoogde eetlust                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Psychische aandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Depressie, insomnia, angst, emotionele labiliteit*, agitatie, zenuwachtigheid<br>Verwardheid, slaapstoornis, verminderd libido<br>Zelfmoordgedachten<br>Zelfmoord, poging tot zelfmoord, agressief gedrag (soms gericht op anderen), psychose met inbegrip van hallucinaties<br>Moordzuchtige ideeën, verandering van de psychische toestand <sup>§</sup> , manie, bipolaire stoornissen      |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Soms:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:  | Duizeligheid, hoofdpijn, verminderde concentratie, droge mond<br>Tremor, paresthesie, hypo-esthesie, migraine, flush, somnolentie, smaakverandering<br>Perifere neuropathie<br>Cerebrovasculaire hemorrhagie, cerebrovasculaire ischemie, convulsies, verminderd bewustzijn, encefalopathie<br>Mononeuropathieën, coma <sup>§</sup>                                                           |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zelden:<br>Niet bekend:                                     | Wazig zien<br>Conjunctivitis, abnormaal zicht, traanklierafwijking, pijn in het oog<br>Retinale bloedingen <sup>§</sup> , retinopathieën (met inbegrip van maculair oedeem), obstructie van de retinale arterie of ader <sup>§</sup> , neuritis optica, papiloedeem, verlies van gezichtsscherpte of gezichtsveld, wattenachtige vlekken op de retina <sup>§</sup><br>Sereuze ablatio retinae |

|                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                        | Vertigo, tinnitus<br>Gehoorverlies, gehoorstoornis                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Hartaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Soms:<br>Zelden:<br>Zeer zelden:<br>Niet bekend:                                        | Palpaties, tachycardie<br>Pericarditis<br>Cardiomyopathie<br>Myocardinfarct, cardiale ischemie<br>Congestief hartfalen, pericardiale effusie, aritmie                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                        | Hypertensie<br>Perifere ischemie, hypotensie <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br>Niet bekend: | Dyspneu*, hoesten*<br>Epistaxis, ademhalingsstoornis, nasale congestie, rinorroe, droge hoest<br>Longinfiltraten <sup>§</sup> , pneumonitis <sup>§</sup><br>Longfibrose, pulmonale arteriële hypertensie <sup>#</sup>                                                                                                                           |
| <b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:<br><br>Niet bekend:                      | Nausea/braken, abdominale pijn, diarree, stomatitis, dyspepsie<br>Ulceratieve stomatitis, pijn in het rechterbovenkwadrant, glossitis, gingivitis, constipatie, dunne stoelgang<br>Pancreatitis, ischemische colitis, ulceratieve colitis, bloedend tandvlees<br>Periodontale aandoening NOS, tandaandoening NOS <sup>§</sup> , tongpigmentatie |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                                   | Hepatomegalie<br>Hepatotoxiciteit (soms met dodelijke afloop)                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br><br>Zeer zelden:                                        | Alopecie, pruritus*, droge huid*, rash*, toegenomen transpiratie<br>Psoriasis (nieuw of verergerd) <sup>§</sup> , maculo-papuleuze rash, erythemateuze rash, eczeem, erytheem, huidaandoening<br>Syndroom van Stevens-Johnson, toxische epidermale necrolyse, multiform erytheem                                                                |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                | Myalgie, artralgie, pijn van het skeletspierstelsel<br>Artritis<br>Rabdomyolyse, myositis, beenkrampen, rugpijn                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:<br>Zeer zelden:                                                               | Frequent urineren<br>Nierfalen, nierinsufficiëntie, nefrotisch syndroom                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                                                                 | Amenorroe, pijnlijke borsten, dysmenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis, vaginale aandoening                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak:<br>Zeer zelden: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de injectieplaats*, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige symptomen <sup>§</sup> , asthenie, prikkelbaarheid, pijn op de borst, malaise<br>Pijn op de injectieplaats<br>Necrose op de injectieplaats, faciaal oedeem |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                                        | Gewichtsverlies                                                                                                                                                                                                                                                                      |

\*Deze bijwerkingen kwamen slechts vaak voor met IntronA alleen

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

#Klasse-aanduiding voor interferonproducten, zie onder 'Pulmonale arteriële hypertensie'.

Deze bijwerkingen werden eveneens gerapporteerd wanneer IntronA alleen werd gebruikt.

De bijwerkingen die waargenomen werden met hepatitis C zijn representatief voor de bijwerkingen die werden gerapporteerd wanneer IntronA toegediend wordt voor andere indicaties, met soms een verwachte dosis-gerelateerde toename van de incidentie. In een onderzoek waar hoge doses IntronA als ondersteunende behandeling werden toegediend aan patiënten met melanoom was de incidentie van vermoeidheid, pyrexie, myalgie, neutropenie/anemie, anorexie, nausea en braken, diarree, rillingen, griepachtige symptomen, depressie, alopecie, smaakverandering en duizeligheid bijvoorbeeld groter dan in de onderzoeken met hepatitis C-patiënten. De ernst nam ook toe bij de behandeling met hoge doses (WHO-graad 3 en 4, bij 66 % en 14 % van de patiënten respectievelijk), in vergelijking met de lichte tot matige ernst die gewoonlijk geassocieerd wordt met lagere doses. Bijwerkingen werden in het algemeen onder controle gehouden door aanpassing van de dosis.

Cardiovasculaire bijwerkingen, in het bijzonder aritmie, bleken vooral verband te houden met bestaande cardiovasculaire ziekten en voorafgaande cardiotoxische therapie (zie rubriek 4.4). Cardiomyopathie, die reversibel kan zijn na stopzetting van interferon-alfa, werd zelden gemeld bij patiënten zonder voorgeschiedenis van hartziekten (zie rubriek 4.4).

Met interferon-alfa bevattende producten zijn gevallen van pulmonale arteriële hypertensie (PAH) gemeld, met name bij patiënten met risicofactoren voor PAH (zoals portale hypertensie, hiv-infectie, cirrose). De voorvallen werden op verschillende tijdstippen gemeld, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met interferon-alfa.

Tijdens de behandeling met alfa-interferonen werd een grote verscheidenheid aan auto-immuunziekten en immuungemedieerde stoornissen gemeld, waaronder schildklierstoornissen, systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis (nieuw of verergerd), idiopathische en trombotische trombocytopenische purpura, vasculitis, neuropathieën met inbegrip van mononeuropathieën (zie ook rubriek 4.4).

De klinisch significante laboratoriumafwijkingen, die het frequentst zijn bij doses hoger dan 10 miljoen IE per dag, omvatten een verminderd aantal granulocyten en leukocyten; een vermindering van het hemoglobinegehalte en bloedplaatjestelling; een verhoogde concentratie van alkalische fosfatase, LDH, serumcreatinine en serumureumstikstof. Milde en meestal reversibele pancytopenie is gemeld. Bij enkele personen zonder hepatitis en ook bij enkele patiënten met chronische hepatitis B gecombineerd met klaring van virale DNA werd een verhoogde serumconcentratie van ALAT/ASAT (SGPT/ SGOT) vastgesteld.

### Kinderen en adolescente patiënten

#### *Chronische hepatitis C – Combinatietherapie met ribavirine*

In klinische onderzoeken met 118 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 3 tot 16 jaar heeft 6 % de behandeling beëindigd omwille van bijwerkingen. Over het algemeen was het bijwerkingenprofiel bij de beperkte populatie van kinderen en adolescenten dezelfde als die werd waargenomen bij volwassenen, hoewel er bij pediatrie patiënten een specifieke bezorgdheid is over de

groei-vermindering aangezien een daling in lengte percentiel (gemiddelde percentiele daling van 9 percentiel) en gewicht percentiel (gemiddelde percentiele daling van 13 percentiel) werd waargenomen tijdens de behandeling. Binnen de 5 jaar follow-upperiode na behandeling, lag de gemiddelde lengte van de kinderen op het 44<sup>e</sup> percentiel welke onder de mediaan van de normatieve populatie ligt en lager is dan de gemiddelde basislijnhoogte (48<sup>e</sup> percentiel). Twintig (21 %) van de 97 kinderen had een percentiele daling van > 15 in lengte percentiel van wie 10 van de 20 kinderen een percentiele daling van > 30 hadden in hun lengte percentiel vanaf de start van de behandeling tot het eind van de lange termijn follow-up (tot 5 jaar). Voor 14 van deze kinderen was de uiteindelijke lengte op volwassen leeftijd beschikbaar en hieruit bleek dat bij 12 van hen 10 tot 12 jaar na beëindiging van de behandeling nog steeds sprake was van een lengtevermindering van > 15 percentiel. Gedurende combinatietherapie tot 48 weken met IntronA en ribavirine werd een remming van de groei waargenomen die bij een aantal van de patiënten resulteerde in een uiteindelijke kortere lengte op volwassen leeftijd. In het bijzonder, de afname in gemiddelde lengte percentiel van de baseline tot het einde van de lange termijn follow-up was het meest prominent in kinderen van prepuberale leeftijd (zie rubriek 4.4).

Zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging werden bovendien vaker gemeld dan bij volwassen patiënten (2,4 % versus 1 %) tijdens de behandeling en tijdens de follow-upperiode van 6 maanden na de behandeling. Zoals bij volwassen patiënten ondervonden ook kinderen en adolescenten andere psychiatrische bijwerkingen (bijv. depressie, emotionele labiliteit en slaperigheid) (zie rubriek 4.4). Afwijkingen op de injectieplaats, pyrexie, anorexie, braken en emotionele labiliteit kwamen daarenboven vaker voor bij kinderen en adolescenten in vergelijking met volwassen patiënten. Dosisaanpassingen waren vereist bij 30 % van de patiënten, het vaakst in geval van anemie en neutropenie.

De bijwerkingen weergegeven in **Tabel 2** zijn gebaseerd op de ervaring die is opgedaan tijdens de twee klinische multicenterstudies bij kinderen en adolescenten. Binnen de systeem/orgaanklassen zijn de bijwerkingen ondergebracht per frequentie, waarbij de volgende categorieën worden gebruikt: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

| <b>Tabel 2</b> Bijwerkingen die zeer vaak en vaak werden gemeld tijdens klinische onderzoeken bij kinderen en adolescenten behandeld met IntronA in combinatie met ribavirine |                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Systeem/orgaanklassen</b>                                                                                                                                                  | <b>Bijwerkingen</b>                                                                                                                                                        |
| <b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                           | Virale infectie, faryngitis<br>Schimmelinfectie, bacteriële infectie, longinfectie, otitis media, tandabces, herpes simplex, urineweginfectie, vaginitis, gastro-enteritis |
| <b>Neoplasma, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)</b><br>Vaak:                                                                             | Neoplasma (niet-gespecificeerd)                                                                                                                                            |
| <b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                              | Anemie, neutropenie<br>Trombocytopenie, lymfadenopathie                                                                                                                    |
| <b>Endocriene aandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                                         | Hypothyroïdie <sup>§</sup><br>Hyperthyroïdie <sup>§</sup> , virilisatie                                                                                                    |
| <b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                                                                                                          | Anorexie<br>Hypertriglyceridemie <sup>§</sup> , hyperurikemie, verhoogde eetlust                                                                                           |

|                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychische stoornissen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                        | Depressie, emotionele labiliteit, insomnia<br>Zelfmoordgedachten, agressief gedrag, verwardheid,<br>gedragsstoornis, agitatie, slaapwandelen, angst,<br>zenuwachtigheid, slaapstoornis, abnormaal dromen, apathie                                                                                               |
| <b>Zenuwstelselaandoeningen<sup>§</sup></b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                      | Hoofdpijn, duizeligheid<br>Hyperkinesie, tremor, dysfonie, paresthesie, hypo-esthesie,<br>hyperesthesie, verstoorde concentratie, somnolentie                                                                                                                                                                   |
| <b>Oogaandoeningen</b><br>Vaak:                                                         | Conjunctivitis, pijn in het oog, abnormaal zicht,<br>traanklierafwijking                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Bloedvataandoeningen</b><br>Vaak:                                                    | Flush, bleekheid                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b><br>Vaak:               | Dyspneu, tachypneu, epistaxis, hoesten, nasale congestie,<br>nasale irritatie, rinorroe, niezen                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Maagdarmstelselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                               | Diarree, braken, nausea, abdominale pijn<br>Zweertjes in de mond, ulceratieve stomatitis, stomatitis,<br>pijn in het rechterbovenkwadrant, dyspepsie, glossitis,<br>gastro-oesofageale reflux, rectale aandoening, gastro-<br>intestinale aandoening, constipatie, dunne stoelgang,<br>tandpijn, tandaandoening |
| <b>Lever- en galaandoeningen</b><br>Vaak:                                               | Abnormale leverfunctie                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b><br>Zeer vaak:<br>Vaak:                            | Alopecia, rash<br>Fotosensibiliteitsreactie, maculo-papuleuze rash, eczeem,<br>acne, huidaandoening, nagelaandoening, huidverkleuring,<br>pruritus, droge huid, erytheem, blauwe plekken,<br>toegenomen transpiratie                                                                                            |
| <b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b><br>Zeer vaak:                     | Artralgie, myalgie, pijn van het skeletspierstelsel                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nier- en urinewegaandoeningen</b><br>Vaak:                                           | Enurese, mictiestoornis, urine-incontinentie                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen</b><br>Vaak:                             | <u>Vrouwelijk</u> : amenorroe, menorrhagie, menstruatiestoornis,<br>vaginale aandoening<br><u>Mannelijk</u> : pijn aan de teelballen                                                                                                                                                                            |
| <b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b><br>Zeer vaak:<br><br>Vaak: | Inflammatie op de injectieplaats, reactie op de<br>injectieplaats, vermoeidheid, rigor, pyrexie <sup>§</sup> , griepachtige<br>symptomen <sup>§</sup> , malaise, prikkelbaarheid<br>Pijn op de borst, asthenie, oedeem, pijn op de injectieplaats                                                               |
| <b>Onderzoeken</b><br>Zeer vaak:                                                        | Daling in groeisnelheid (lage lengte en/of laag gewicht voor<br>de leeftijd) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Letsels en intoxicaties</b><br>Vaak:                                                 | Gescheurde huid                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

<sup>§</sup>Zie rubriek 4.4

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd die tot acute klinische manifestaties heeft geleid. Echter, zoals gebruikelijk bij elke farmacologisch werkzame stof, wordt het aanbevolen een symptomatische behandeling in te stellen met frequente controle van de vitale tekenen en nauwlettende observatie van de patiënt.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: interferon-alfa-2b, ATC-code: L03A B05

IntronA is een steriel, stabiel preparaat van hoog gezuiverd interferon-alfa-2b dat bereid wordt door recombinant-DNA-technieken. Recombinant interferon-alfa-2b is een wateroplosbaar eiwit met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 19.300 dalton. Het wordt verkregen uit een kloon van *E. coli* dat een genetisch geproduceerd plasmide bevat, gekruist met een interferon-alfa-2b-gen van menselijke leukocyten.

De activiteit van IntronA wordt uitgedrukt in IE, 1 mg recombinant interferon-alfa-2b-proteïne stemt overeen met  $2,6 \times 10^8$  IE. De Internationale Eenheden worden bepaald door vergelijking van de activiteit van recombinant interferon-alfa-2b met de activiteit van een internationaal referentiepreparaat van humaan leukocyteninterferon, vastgelegd door de Wereldgezondheidsorganisatie.

Interferonen zijn een familie van kleine eiwitmoleculen met een relatieve molecuulmassa van ongeveer 15.000 tot 21.000 dalton. Ze worden geproduceerd en afgescheiden door cellen, als reactie op virale infecties of diverse synthetische en biologische inductoren. Momenteel worden drie belangrijke klassen geïdentificeerd: alfa, bèta en gamma. Deze drie categorieën zijn zelf niet homogeen en kunnen diverse moleculaire varianten van interferon omvatten. Er zijn meer dan 14 genetisch verschillende soorten van humane alfa-interferonen bekend. IntronA werd als recombinant interferon-alfa-2b geclassificeerd.

Interferonen oefenen hun cellulaire activiteiten uit door binding met specifieke receptoren op de celmembraan. Humane interferonreceptoren geïsoleerd uit humane lymfoblastoïde (Daudi-) cellen, blijken zeer asymmetrische eiwitten te zijn. Ze zijn selectief voor humane interferonen, maar niet voor interferonen van muizen, wat op soortspecificiteit wijst. Onderzoeken met andere interferonen hebben soortspecificiteit aangetoond. Echter, sommige apensoorten, zoals resusapen, zijn gevoelig voor farmacodynamische stimulatie na blootstelling aan humane type-1-interferonen.

Uit de resultaten van diverse onderzoeken blijkt dat interferon eenmaal gebonden aan het celmembraan, een complexe reeks intracellulaire reacties op gang brengt, waaronder de inductie van bepaalde enzymen. Men neemt aan dat dit proces, althans gedeeltelijk, aan de basis ligt van diverse cellulaire reacties op interferon, waaronder inhibitie van virusreproductie in met een virus geïnfecteerde cellen, onderdrukking van celproliferatie en een aantal immunomodulerende activiteiten, zoals verhoging van de fagocytose door macrofagen en toename van de specifieke cytotoxiciteit van lymfocyten voor targetcellen. Sommige of al deze activiteiten kunnen bijdragen tot de therapeutische effecten van interferon.

Uit onderzoeken waarbij zowel dierlijke en menselijke celculturen alsook menselijke tumorxenotransplantaties bij dieren werden gebruikt, blijkt dat recombinant interferon-alfa-2b proliferatie tegengaat. *In vitro* blijkt het een aanzienlijke immunomodulerende werking te hebben.

Recombinant interferon-alfa-2b inhibeert de virusreproductie zowel *in vitro* als *in vivo*. Hoewel de exacte antivirale werking niet bekend is, blijkt interferon-alfa-2b het metabolisme van de gastcel te wijzigen. Daardoor wordt virusreproductie geïnhibeed. Indien reproductie toch voorkomt, kunnen de nieuwe virusdeeltjes de cel niet verlaten.

#### Chronische hepatitis B

Actuele klinische ervaring met patiënten die interferon-alfa-2b gedurende 4 tot 6 maanden gebruiken, toont aan dat de behandeling klaring van het HBV-DNA in het serum tot resultaat kan hebben. Een verbetering in de leverhistologie werd waargenomen. Bij volwassen patiënten met verlies van HBeAg en HBV-DNA werd een aanzienlijke daling in het ziektecijfer en het sterfecijfer vastgesteld.

Interferon-alfa-2b (6 MIE/m<sup>2</sup> driemaal per week gedurende 6 maanden) werd toegediend aan kinderen met actieve chronische hepatitis B. Vanwege een methodologisch probleem kon de werkzaamheid niet aangetoond worden. Bovendien groeiden kinderen behandeld met interferon-alfa-2b minder snel en werden er enkele gevallen van depressie vastgesteld.

#### Chronische hepatitis C bij volwassen patiënten

Bij volwassen patiënten die interferon in combinatie met ribavirine kregen, bedroeg de verkregen aanhoudende-responsratio 47 %. Een betere werkzaamheid werd aangetoond met de combinatie van gepegyleerd interferon en ribavirine (een aanhoudende-responsratio van 61 % werd bereikt in een studie uitgevoerd bij niet eerder behandelde patiënten met een dosis ribavirine van > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA alleen of in combinatie met ribavirine werd onderzocht in 4 gerandomiseerde Fase III klinische onderzoeken bij 2552 patiënten met chronische hepatitis C die niet eerder met interferon behandeld werden. De onderzoeken vergeleken de werkzaamheid van IntronA wanneer het alleen gebruikt werd of in combinatie met ribavirine. De werkzaamheid werd gedefinieerd als aanhoudende virologische respons, 6 maanden na het einde van de behandeling. Patiënten, geselecteerd voor deze onderzoeken, hadden chronische hepatitis C, vastgesteld door een positieve HCV-RNA-polymerasekettingreactietest (PCR) (> 100 kopieën/ml), een leverbiopsie consistent met een histologische diagnose van chronische hepatitis met geen andere oorzaak van de chronische hepatitis, en een abnormale ALAT-spiegel in het serum.

Een dosis van 3 MIE IntronA werd driemaal per week alleen of in combinatie met ribavirine toegediend. De meerderheid van de patiënten in deze klinische onderzoeken werd één jaar behandeld. Alle patiënten werden nog 6 maanden na het einde van de behandeling gevolgd om de aanhoudende virologische respons te bepalen. **Tabel 3** geeft (uit twee onderzoeken) de ratio's voor de aanhoudende virologische respons van behandelingsgroepen die één jaar behandeld werden met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine weer.

Gelijktijdige toediening van IntronA en ribavirine verdubbelde minstens de werkzaamheid van IntronA voor de behandeling van chronische hepatitis C bij niet eerder behandelde patiënten. Het HCV-genotype en de uitgangswaarde van de virusbelasting zijn prognostische factoren waarvan bekend is dat ze de responsratio's beïnvloeden. De verhoogde responsratio voor de combinatie van IntronA + ribavirine, in vergelijking met IntronA alleen, houdt aan in alle subgroepen. Het relatieve voordeel van de combinatietherapie met IntronA + ribavirine is bijzonder significant in de subgroep van patiënten die het moeilijkst te behandelen is (genotype 1 en hoge virusbelasting) (**Tabel 3**).

De responsratio's in deze onderzoeken verhoogden in geval van therapietrouw. Ongeacht het genotype hadden de patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen en  $\geq 80$  % van hun behandeling kregen een hogere aanhoudende respons 6 maanden na 1 jaar behandeling dan degenen die < 80 % van hun behandeling kregen (56 % versus 32 % in onderzoek C/198-580).

| <b>Tabel 3</b> Ratio's voor de aanhoudende virologische respons met IntronA + ribavirine (één jaar behandeling) volgens genotype en virale belasting |                                        |                                          |                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| <b>HCV-genotype</b>                                                                                                                                  | <b>I<br/>N=503<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R<br/>N=505<br/>C/I98-580</b> |
| <b>Alle genotypes</b>                                                                                                                                | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotype 1</b>                                                                                                                                    | <b>9 %</b>                             | <b>29 %</b>                              | <b>33 %</b>                        |
| Genotype 1<br>≤ 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotype 1<br>> 2 miljoen<br>kopieën/ml                                                                                                              | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotype 2/3</b>                                                                                                                                  | <b>31 %</b>                            | <b>65 %</b>                              | <b>79 %</b>                        |

I IntronA (3 MIE driemaal per week)

I/R IntronA (3 MIE driemaal per week) + ribavirine (1000/1200 mg/dag)

#### *Patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn*

Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd bij patiënten die gelijktijdig met hiv en HCV besmet zijn.

In totaal, in beide onderzoeken, vertoonden patiënten die IntronA plus ribavirine kregen minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen. De respons op de behandeling in beide onderzoeken wordt weergegeven in **Tabel 4**. Onderzoek 1 (RIBAVIC; P01017) was een gerandomiseerd, multicenteronderzoek waarin 412 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (1,5 µg/kg/week) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800 mg/dag) kreeg gedurende 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden. Onderzoek 2 (P02080) was een gerandomiseerd, single-centeronderzoek waarin 95 niet eerder behandelde volwassen patiënten met chronische hepatitis C werden opgenomen die gelijktijdig met hiv besmet waren. De patiënten werden gerandomiseerd naar een groep die gepegyleerd interferon-alfa-2b (100 of 150 µg/week op basis van gewicht) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg of een groep die IntronA (3 MIE TIW) plus ribavirine (800-1200 mg/dag op basis van gewicht) kreeg. De behandelingsduur bedroeg 48 weken met een follow-upperiode van 6 maanden, behalve voor patiënten die besmet waren met genotype 2 of 3 en een virale belasting < 800.000 IE/ml (Amplicor) die behandeld werden gedurende 24 weken met een follow-upperiode van 6 maanden.

| <b>Tabel 4</b> Aanhoudende virologische respons op basis van genotype na IntronA in combinatie met ribavirine versus gepegyleerd interferon-alfa-2b in combinatie met ribavirine bij patiënten die gelijktijdig met HCV/hiv besmet zijn |                                                                                           |                                                    |                                |                                                                                                                                 |                                                                          |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Onderzoek 1<sup>1</sup></b>                                                            |                                                    |                                | <b>Onderzoek 2<sup>2</sup></b>                                                                                                  |                                                                          |                            |
|                                                                                                                                                                                                                                         | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b<br>(1,5 µg/kg/<br>week) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | IntronA<br>(3 MIE TIW) +<br>ribavirine<br>(800 mg) | p-<br>waar-<br>de <sup>a</sup> | gepegyleerd<br>interferon-<br>alfa-2b (100<br>of<br>150 <sup>c</sup> µg/week)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | IntronA<br>(3 MIE TIW)<br>+ ribavirine<br>(800-<br>1200 mg) <sup>d</sup> | p-waar-<br>de <sup>b</sup> |

|                  |               |               |       |              |             |       |
|------------------|---------------|---------------|-------|--------------|-------------|-------|
| Alle             | 27 % (56/205) | 20 % (41/205) | 0,047 | 44 % (23/52) | 21 % (9/43) | 0,017 |
| Genotype 1,<br>4 | 17 % (21/125) | 6 % (8/129)   | 0,006 | 38 % (12/32) | 7 % (2/27)  | 0,007 |
| Genotype 2,<br>3 | 44 % (35/80)  | 43 % (33/76)  | 0,88  | 53 % (10/19) | 47 % (7/15) | 0,730 |

MIE = miljoen internationale eenheden; TIW = driemaal per week.

a: p-waarde op basis van de Cochran-Mantel Haenszel chi-kwadraat test.

b: p-waarde op basis van de chi-kwadraat test.

c: patiënten < 75 kg kregen 100 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b en patiënten ≥ 75 kg kregen 150 µg/week gepegyleerd interferon-alfa-2b.

d: ribavirinedosering was 800 mg voor patiënten < 60 kg, 1000 mg voor patiënten 60-75 kg en 1200 mg voor patiënten > 75 kg.

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

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

### *Recidiverende patiënten*

Een totaal van 345 patiënten die een recidief doormaakten met interferon-alfa, werden in twee klinische onderzoeken behandeld met IntronA alleen of in combinatie met ribavirine. De toevoeging van ribavirine aan IntronA vertienvoudigde bij deze patiënten de werkzaamheid van IntronA alleen voor de behandeling van chronische hepatitis C (48,6 % versus 4,7 %). De verhoogde werkzaamheid omvatte verlies van HCV in het serum (< 100 kopieën/ml door PCR), verbetering van de hepatische inflammatie en normalisatie van de ALAT-spiegel en bleef aanhouden bij de bepaling 6 maanden na het einde van de behandeling.

### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een brede studie werden 1071 patiënten betrokken na behandeling tijdens een voorafgaande studie met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b of niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b/ribavirine om de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons te evalueren en de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten te beoordelen. 462 patiënten voltooiden ten minste 5 jaar langetermijn follow-up en slechts 12 aanhoudende responders van de 492 recidiveerden tijdens deze studie.

De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor alle patiënten is 97 % met een 95 % betrouwbaarheidsinterval van [95 %, 99 %].

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon-alfa-2b (met of zonder ribavirine) resulteerde in langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische 'genezing' van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

### Chronische hepatitis C bij kinderen en adolescente patiënten

Drie klinische studies zijn uitgevoerd bij kinderen en adolescenten; twee met niet-gepegyleerd interferon en ribavirine en een met gepegyleerd interferon en ribavirine. Patiënten die IntronA in combinatie met ribavirine kregen vertoonden minder vaak respons dan patiënten die gepegyleerd interferon-alfa-2b met ribavirine kregen.

Kinderen en adolescenten tussen 3 en 16 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en detecteerbaar HCV-RNA (geëvalueerd door een centraal laboratorium dat gebruik maakte van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test) werden betrokken in twee multicenterstudies en kregen 3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week toegediend in combinatie met 15 mg/kg ribavirine per dag gedurende 1 jaar, gevolgd door een follow-upperiode van zes maanden na behandeling. In totaal waren 118 patiënten betrokken: 57 % mannen, 80 % blanken, en 78 % van het genotype 1, 64 % ≤ 12 jaar. De betrokken populatie bestond hoofdzakelijk uit kinderen met milde tot matige hepatitis C. In de twee multicenterstudies waren de aanhoudende virologische responsratio's bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen. Bij gebrek aan gegevens in deze twee multicenterstudies over kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de verhouding voordeel/risico van de combinatie ribavirine en interferon-alfa-2b bij deze populatie zorgvuldig afwogen te worden (zie rubrieken 4.1, 4.4 en 4.8).

Studieresultaten worden samengevat in **Tabel 5**.

| <b>Tabel 5</b> Aanhoudende virologische respons in niet eerder behandelde kinderen en adolescenten |                                                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                    | <b>3 MIE/m<sup>2</sup> IntronA driemaal per week<br/>+<br/>ribavirine 15 mg/kg/dag</b> |
| Totale Respons <sup>a</sup> (n=118)                                                                | 54 (46 %)*                                                                             |
| Genotype 1 (n=92)                                                                                  | 33 (36 %)*                                                                             |
| Genotype 2/3/4 (n=26)                                                                              | 21 (81 %)*                                                                             |

\*Aantal (%) patiënten

a. Gedefinieerd als HCV-RNA lager dan de detectielimiet door middel van een op onderzoek gebaseerde RT-PCR-test op het einde van de behandeling en tijdens de follow-upperiode

#### *Gegevens over werkzaamheid op lange termijn*

In een 5 jaar lange termijn, observationele, follow-up studie, werden 97 pediatrische chronische hepatitis C patiënten geïncubeerd, die behandeld waren in de multicenterstudies met niet-gepegyleerde interferon.

Zeventig procent (68/97) van de opgenomen patiënten voltooide deze studie van wie 75% (42/56) aanhoudende responders waren. Het doel van de studie was het jaarlijks evalueren van de duurzaamheid van de aanhoudende virologische respons (SVR) en het beoordelen van de impact van constante virale negativiteit op klinische resultaten van patiënten die aanhoudende responders waren 24 weken na de behandeling van de 48 weken durende interferon alfa-2b en ribavirine behandeling. Alle op één van de pediatrische patiënten na bleven aanhoudend virologische responders gedurende lange termijn follow-up na vervollediging van behandeling met interferon alfa-2b plus ribavirine. De Kaplan-Meier schatting voor constante aanhoudende respons over 5 jaar voor pediatrische patiënten behandeld met interferon alfa-2b en ribavirine is 98 % [95 % CI: 95%, 100 %]. Daarnaast behield 98 % (51/52) met normale ALAT-spiegels bij follow-up week 24, normale ALAT-spiegels bij hun laatste bezoek.

SVR na behandeling van chronische HCV met niet-gepegyleerd interferon alfa-2b met ribavirine resulteerde in een langetermijnklaring van het virus met verdwijning van de leverinfectie en klinische genezing van chronische HCV. Nochtans sluit dit het voorkomen van hepatische effecten bij patiënten met cirrose (waaronder levercarcinoom) niet uit.

#### *Resultaten van de klinische studie uitgevoerd met gepegyleerd interferon-alfa-2b en ribavirine*

In een multicenterstudie werden kinderen en adolescenten tussen 3 en 17 jaar met gecompenseerde chronische hepatitis C en waarneembaar HCV-RNA behandeld met 60 µg/m<sup>2</sup> peginterferon-alfa-2b plus 15 mg/kg/dag ribavirine eenmaal per week, gedurende 24 of 48 weken, afhankelijk van hun HCV-genotype en virale belasting bij de uitgangssituatie. Alle patiënten werden gedurende de 24 weken na afloop van de behandeling gevolgd. In totaal werden er 107 patiënten behandeld en van hen was 52 % van het vrouwelijk geslacht, 89 % was blank, 67 % had HCV-genotype 1 en 63 % was < 12 jaar oud. De populatie bestond voornamelijk uit kinderen met lichte tot matige hepatitis C. Bij gebrek aan gegevens bij kinderen met ernstige progressie van de ziekte, en vanwege het risico op bijwerkingen, dient de voordeel/risico verhouding van de combinatie peginterferon-alfa-2b met ribavirine zorgvuldig afgewogen te worden (zie rubriek 4.4 van de samenvattingen van de productkenmerken van peginterferon-alfa-2b en ribavirine). De studieresultaten worden samengevat in **Tabel 6**.

| <b>Tabel 6</b> Aanhoudende virologische respons (n <sup>a,b</sup> (%)): niet eerder behandelde kinderen en adolescenten, naar genotype en behandelingsduur – Alle proefpersonen |                 |                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| n = 107                                                                                                                                                                         |                 |                 |
|                                                                                                                                                                                 | <b>24 weken</b> | <b>48 weken</b> |
| Alle genotypen                                                                                                                                                                  | 26/27 (96 %)    | 44/80 (55 %)    |
| Genotype 1                                                                                                                                                                      | -               | 38/72 (53 %)    |
| Genotype 2                                                                                                                                                                      | 14/15 (93 %)    | -               |
| Genotype 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                         | 12/12 (100 %)   | 2/3 (67 %)      |
| Genotype 4                                                                                                                                                                      | -               | 4/5 (80 %)      |

a: De respons op de behandeling werd gedefinieerd als het niet kunnen waarnemen van HCV-RNA 24 weken na beëindiging van de behandeling, onderste detectielimiet = 125 IE/ml.

b: n = aantal responders/aantal proefpersonen met het betreffende genotype en de betreffende toegewezen behandelingsduur.

c: Patiënten met genotype 3 en een lage virale belasting (< 600.000 IE/ml) werden gedurende 24 weken behandeld, terwijl patiënten met genotype 3 en een hoge virale belasting (≥ 600.000 IE/ml) gedurende 48 weken werden behandeld.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van IntronA werd bestudeerd bij gezonde vrijwilligers, na toediening van een enkelvoudige dosis van 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> en 10 miljoen IE subcutaan, 5 miljoen IE/m<sup>2</sup> intramusculair en intraveneus als infuus over een periode van 30 minuten. De gemiddelde serumconcentratie van interferon was vergelijkbaar na subcutane en intramusculaire injectie. C<sub>max</sub> werd 3 tot 12 uur na de laagste dosis vastgesteld en 6 tot 8 uur na de hoogste dosis. De eliminatiehalfwaardetijden van interferoninjecties bedroegen ongeveer twee tot drie uur respectievelijk zes tot zeven uur. 16 uur en 24 uur na injectie respectievelijk, lagen de serumconcentraties beneden de detectiegrens. De biologische beschikbaarheid bedroeg meer dan 100 % zowel na subcutane als intramusculaire toediening.

Na intraveneuze toediening bereikte de serumconcentratie van interferon een maximum (135 tot 273 IE/ml) aan het einde van het infuus. Daarna verminderde de concentratie iets sneller dan bij subcutane of intramusculaire toediening van het geneesmiddel en daalde vier uur na het infuus tot onder de detectiegrens. De eliminatiehalfwaardetijd bedroeg ongeveer 2 uur.

De urinespiegels van interferon bleven bij elk van de drie toedieningswegen onder de detectiegrens.

Interferonneutraliserende factoren werden onderzocht aan de hand van serummonsters van patiënten die IntronA kregen toegediend in klinische onderzoeken uitgevoerd door Schering-Plough. Interferonneutraliserende factoren zijn antilichamen die de antivirale activiteit van interferon neutraliseren. De klinische incidentie van neutraliserende factoren bij systemisch behandelde kanker- en chronische hepatitispatiënten bedroeg respectievelijk 2,9 en 6,2 %. De detecteerbare titers waren in nagenoeg alle gevallen laag en konden niet consequent worden toegeschreven aan een verminderde respons of andere auto-immuunverschijnselen. Bij patiënten met hepatitis werd geen verlies van activiteit vastgesteld, waarschijnlijk vanwege de lage concentraties.

### *Kinderen en adolescenten patiënten*

De farmacokinetische eigenschappen na herhaalde dosering voor IntronA injectie en ribavirine capsules bij kinderen en adolescenten met chronische hepatitis C tussen 5 en 16 jaar worden samengevat in **Tabel 7**. De farmacokinetische eigenschappen voor IntronA en ribavirine (dosis-genormaliseerd) zijn bij kinderen en adolescenten dezelfde als die bij volwassenen.

| <b>Tabel 7</b> Gemiddelde (% VC) farmacokinetische parameters na herhaalde dosering voor IntronA en ribavirine wanneer toegediend aan kinderen of adolescenten met chronische hepatitis C |                                                                           |                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                                                          | <b>Ribavirine</b><br>15 mg/kg/dag in<br>2 afzonderlijke doses<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 MIE/m <sup>2</sup> driemaal per week<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (uur)                                                                                                                                                                    | 1,9 (83)                                                                  | 5,9 (36)                                                             |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                                                  | 3275 (25)                                                                 | 51 (48)                                                              |
| AUC*                                                                                                                                                                                      | 29.774 (26)                                                               | 622 (48)                                                             |
| Schijnbare klaring l/uur/kg                                                                                                                                                               | 0,27 (27)                                                                 | Niet uitgevoerd                                                      |

\*AUC<sub>12</sub> [oppervlakte onder de curve] (ng.uur/ml) voor ribavirine; AUC<sub>0-24</sub> (IE.uur/ml) voor IntronA

#### *Opname in de zaadvloeistof*

Onderzocht is in hoeverre ribavirine in de zaadvloeistof wordt opgenomen. De concentratie van ribavirine in de zaadvloeistof is ongeveer tweemaal hoger dan in het serum. Er is echter een schatting gemaakt van de systemische blootstelling aan ribavirine van een vrouwelijke partner na geslachtsgemeenschap met een behandelde patiënt en deze blijft uiterst beperkt in vergelijking met de therapeutische plasmaconcentratie van ribavirine.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Hoewel algemeen aangenomen wordt dat interferon soortspecifiek is, werden toxicologische onderzoeken uitgevoerd bij dieren. Injecties van menselijk recombinant interferon-alfa-2b gedurende maximaal drie maanden brachten geen toxische eigenschappen bij muizen, ratten en konijnen aan het licht. Cynomolgusapen die dagelijks een dosis van  $20 \times 10^6$  IE/kg/dag toegediend kregen gedurende 3 maanden, vertoonden geen opvallende toxiciteit. Toxiciteit werd aangetoond bij apen die  $100 \times 10^6$  IE/kg/dag gedurende 3 maanden toegediend kregen.

Er werden afwijkingen in de menstruatiecyclus vastgesteld bij gebruik van interferon in onderzoeken met niet-humane primaten (zie rubriek 4.4).

De resultaten van reproductieonderzoeken bij dieren geven aan dat recombinant interferon-alfa-2b geen teratogeen effect heeft bij ratten of konijnen. Er werd ook geen ongunstig effect op de zwangerschap, de ontwikkeling van de foetus of het voortplantingsvermogen van de nakomelingen van behandelde ratten vastgesteld. Interferon-alfa-2b vertoonde vruchtadrijvende effecten in *Macaca mulatta* (resusapen) met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>. Abortus werd in alle dosisgroepen waargenomen (7,5 miljoen, 15 miljoen en 30 miljoen IE/kg), en was statistisch significant versus controle in groepen met matige en hoge dosis (overeenkomend met 90 en 180 keer de intramusculaire of subcutane aanbevolen dosis van 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>). Van hoge doses van de andere vormen van interferon-alfa en -bèta is het echter bekend dat ze dosisafhankelijke anovulatoire en vruchtadrijvende effecten hebben bij resusapen.

Mutageniteitsonderzoeken met interferon-alfa-2b brachten geen bijwerkingen aan het licht.

#### IntronA plus ribavirine

Er werden geen studies uitgevoerd bij jonge dieren om de effecten van de behandeling met interferon-alfa-2b op de groei, de ontwikkeling, de seksuele ontwikkeling en het gedrag te onderzoeken. Pre-klinische juveniele toxiciteitsgegevens laten een kleine, dosis gerelateerde vermindering zien in totale groei van neonatale ratten die ribavirine toegediend kregen (zie rubriek 5.3 van de Samenvatting van de productkenmerken van Rebetoal als IntronA in combinatie met ribavirine moet worden toegediend).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Watervrij dinatriumfosfaat  
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat  
Dinatriumedetaat  
Natriumchloride  
Metacresol  
Polysorbaat 80  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

Na de eerste opening van de verpakking: Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 28 dagen bij 2 °C - 8 °C.  
Microbiologisch gezien, eenmaal geopend, moet het product bewaard worden voor maximum 28 dagen bij 2 °C - 8 °C. Andere tijdsduur en omstandigheden zijn voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Binnen de houdbaarheidsperiode kan, om transport te vergemakkelijken, de oplossing worden bewaard bij of beneden 25 °C gedurende maximaal 7 dagen vóór gebruik. IntronA kan teruggeplaatst worden in de koelkast op elk moment gedurende die periode van 7 dagen. Indien het product niet wordt gebruikt binnen 7 dagen, kan het niet verder worden bewaard in de koelkast voor een nieuwe periode en moet het dus worden weggegooid.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).  
Niet in de vriezer bewaren.  
Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

2,5 ml oplossing (overeenkomend met 25 MIE) in een multi-dosis injectieflacon (type I glas) met een stop (halobutylrubber) in een geplooid dichting (aluminium) met een beschermkapje (polypropyleen).

IntronA wordt geleverd als:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacons
- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes

- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons
- Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 144 reinigingsdoekjes.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Niet alle doseringsvormen en sterktes zijn geschikt voor bepaalde indicaties. Zorg ervoor dat u een geschikte doseringsvorm en sterkte kiest.

IntronA oplossing voor injectie of infusie kan onmiddellijk geïnjecteerd worden na het opzuigen van de geschikte doses uit de injectieflacon met een steriele injectiespuit.

Gedetailleerde instructies voor subcutaan gebruik van het product worden bij de bijsluiter geleverd (zie 'Hoe IntronA zelf toe te dienen').

Bereiding van IntronA voor intraveneus infuus: Het infuus moet bereid worden onmiddellijk vóór gebruik. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchloride oplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Zoals alle parenterale geneesmiddelen moet IntronA, oplossing voor injectie of voor infusie, vóór de toediening visueel geïnspecteerd worden op de aanwezigheid van partikels en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos zijn.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/027  
 EU/1/99/127/028  
 EU/1/99/127/029  
 EU/1/99/127/030  
 EU/1/99/127/043  
 EU/1/99/127/044  
 EU/1/99/127/048  
 EU/1/99/127/049  
 EU/1/99/127/050

EU/1/99/127/051  
EU/1/99/127/052  
EU/1/99/127/053

**9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 maart 2000

Datum van laatste verlenging: 9 maart 2010

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF  
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR  
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)  
Brinny  
Innishannon  
Co. Cork  
Ierland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
België

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

#### **A. ETIKETTERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IntronA 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 3 miljoen IE interferon-alfa-2b in 0,5 ml oplossing.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, één injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald  
en 1 reinigingsdoekje

6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden  
en 6 reinigingsdoekjes

12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en  
12 reinigingsdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan of intraveneus gebruik.

Verdun vóór intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Na het opzuigen van de dosis moet de overgebleven oplossing weggegooid worden.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/011 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik  
EU/1/99/127/012 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, een injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje  
EU/1/99/127/013 6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/014 12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

intron 3 mie

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IntronA 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

3 miljoen IE/0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IntronA 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 5 miljoen IE interferon-alfa-2b in 0,5 ml oplossing.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje

6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden

en 6 reinigingsdoekjes

12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en

12 reinigingsdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan of intraveneus gebruik.

Verdun vóór intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Na het opzuigen van de dosis moet de overgebleven oplossing weggegooid worden.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/015 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik  
EU/1/99/127/016 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje  
EU/1/99/127/017 6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/018 12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

introna 5 mie

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IntronA 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

5 miljoen IE/0,5 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IntronA 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b in 1 ml oplossing.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie of infusie

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik

1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit van 2 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje

6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten van 2 ml, 6 injectienaalden

en 6 reinigingsdoekjes

12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten van 2 ml, 12 injectienaalden en

12 reinigingsdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan of intraveneus gebruik.

Verdun vóór intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

#### **7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

#### **8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Na het opzuigen van de dosis moet de overgebleven oplossing weggegooid worden.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/019 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik  
EU/1/99/127/020 1 injectieflacon voor eenmalig gebruik, 1 injectiespuit van 2 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje  
EU/1/99/127/021 6 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 6 injectiespuiten van 2 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/022 12 injectieflacons voor eenmalig gebruik, 12 injectiespuiten van 2 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

introna 10 mie

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

Etiket injectieflacon

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IntronA 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

10 miljoen IE/ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IntronA 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 18 miljoen IE interferon-alfa-2b in 3 ml oplossing.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of infusie

1 multi-dosis injectieflacon

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons

2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes

12 multi-dosis injectieflacons

12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden

en 144 reinigingsdoekjes

12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan of intraveneus gebruik.

Verdun vóór intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/023 1 multi-dosis injectieflacon  
EU/1/99/127/024 1 multi-dosis injectieflacon 6 injectiespuiten, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/045 1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/025 2 multi-dosis injectieflacons  
EU/1/99/127/041 2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/046 2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/026 12 multi-dosis injectieflacons  
EU/1/99/127/042 12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes  
EU/1/99/127/047 12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

|                                     |
|-------------------------------------|
| <b>15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK</b> |
|-------------------------------------|

|                                  |
|----------------------------------|
| <b>16. INFORMATIE IN BRAILLE</b> |
|----------------------------------|

intron 18 mie

|                                                       |
|-------------------------------------------------------|
| <b>17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE</b> |
|-------------------------------------------------------|

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IntronA 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

18 miljoen IE/3 ml

**6. OVERIGE**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **Buitenverpakking**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Eén injectieflacon bevat 25 miljoen IE interferon-alfa-2b in 2,5 ml oplossing.

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of infusie

1 multi-dosis injectieflacon

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes

1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 12 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons

2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes

2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 24 reinigingsdoekjes

12 multi-dosis injectieflacons

12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes

12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes

12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 144 reinigingsdoekjes

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Subcutaan of intraveneus gebruik.

Verdun vóór intraveneus gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/99/127/027 1 multi-dosis injectieflacon

EU/1/99/127/028 1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/048 1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/051 1 multi-dosis injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 12 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/029 2 multi-dosis injectieflacons

EU/1/99/127/043 2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/049 2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/052 2 multi-dosis injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 24 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/030 12 multi-dosis injectieflacons

EU/1/99/127/044 12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/050 12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes

EU/1/99/127/053 12 multi-dosis injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en 144 reinigingsdoekjes

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

introna 25 mie

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**Etiket injectieflacon**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of infusie  
interferon-alfa-2b  
SC/IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

25 miljoen IE/2,5 ml

**6. OVERIGE**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **IntronA 3 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie** interferon-alfa-2b

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IntronA (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten.

IntronA wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van bepaalde aandoeningen van het bloed, het beenmerg, de lymfeklieren of de huid, die zich in het hele lichaam kunnen verspreiden, inclusief haarcelleukemie, chronische myeloïde leukemie, multipel myeloom, folliculair lymfoom, carcinoïdtumoren en maligne melanoom.

IntronA wordt ook bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C; dit zijn virale infecties van de lever.

IntronA wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige hartaandoening.
- U heeft een slechte nier- of leverfunctie.
- U heeft een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte.
- U heeft hepatitis en u werd recentelijk behandeld met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- U heeft een voorgeschiedenis van toevallen (stuipen/convulsies).
- U heeft een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, of u heeft een orgaantransplantatie gehad en u gebruikt een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).

- U heeft een schildklier-aandoening die niet goed onder controle is.
- U wordt met telbivudine behandeld (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

- U had ernstige zenuw- of mentale problemen, zoals zware depressie of zelfmoordgedachten.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- als u wordt behandeld voor een psychische aandoening of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of geestesziekte, waaronder depressie (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
- als u cirrose of andere leverproblemen heeft (andere dan hepatitis B of C).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren tijdens de behandeling met IntronA.
- wanneer u IntronA krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een grotere kans op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u verschijnselen krijgt van een verkoudheid of andere luchtweginfectie, zoals koorts, hoest of ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen krijgt van een ernstige allergische reactie tijdens de behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u ook behandeld wordt voor hiv (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u momenteel een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.
- als u een orgaantransplantaat, een nier of een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kan een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langdurige behandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als dit gebeurt, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Vertel het uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad, of als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, een leveraandoening, problemen met de schildklier, diabetes, of een hoge of lage bloeddruk.

Vertel het uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of andere psychiatrische problemen, verwardheid, bewusteloosheid, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging, of als u verslaafd bent geweest (bijv. alcohol of drugs).

Vertel het uw arts als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

IntronA zal extra bijdragen aan de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk sufheid veroorzaken. Vertel het daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel het uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft

waarvoor geen voorschrift nodig is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met IntronA.

Patiënten die eveneens besmet zijn met hiv: Lactatacidose en verslechterende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een hiv-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van IntronA en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op verschijnselen van deze aard (lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Als u telbivudine met een gepegyleerd interferon-alfa-2a of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag de combinatie van IntronA met telbivudine niet worden gebruikt.

Gebruikt u naast IntronA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Terwijl u met IntronA behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken (geen alcoholische dranken) om een lage bloeddruk te voorkomen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u IntronA wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen; daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen met betrekking tot hun seksuele activiteiten als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine gebruikt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat verkleint de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moet u of uw partner een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel terechtkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u IntronA gebruikt. Lees bij de combinatietherapie met ribavirine de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd niet of gebruik geen machines als u zich suf, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

### **IntronA bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts heeft IntronA voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van IntronA bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen afhankelijk van de te behandelen ziekte.

Als u zich IntronA zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften.

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: *Volwassenen* - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar* - 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Haarcelleukemie: 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische myeloïde leukemie: 4-5 miljoen IE/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Multipel myeloom: 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Folliculair lymfoom: Als aanvullende therapie met chemotherapie, 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Carcinoïdtumoren: 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Maligne melanoom, inductietherapie: 20 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks intraveneus toegediend, 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken. Onderhoudsbehandeling: 10 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Uw arts kan u een andere dosis IntronA alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytarabine, ribavirine). Als u IntronA krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen op basis van uw individuele behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van IntronA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

IntronA is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat IntronA wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie rubriek 'HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN' aan het einde van de bijsluiter).

Intraveneus infuus:

Het infuus moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Eén dosis IntronA wordt gegeven op elke geplande dag. IntronA wordt ofwel dagelijks toegediend (5 of 7 keer per week), of driemaal per week, om de dag, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, en vrijdag. Interferonen kunnen ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik IntronA precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik IntronA zolang als voorgeschreven.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u zich de behandeling zelf toedient, of als u de verzorger bent van een kind dat IntronA in combinatie met ribavirine gebruikt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergeet, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

##### **Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:**

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze IntronA alleen innemen of in combinatie met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

*Kinderen en jongeren tot 18 jaar* zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze behandeld worden met IntronA en ribavirine. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

### **Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):**

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met IntronA in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht.

Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 10-12 jaar na het beëindigen van de behandeling.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen IntronA meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op IntronA heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwardheid, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (toevallen); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige ontlasting; bloed in de ontlasting of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die voor de bloedstolling zorgen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn. Matige en meestal omkeerbare vermindering van alle drie de bloedonderdelen, witte bloedcellen, rode bloedcellen en plaatjes, is gemeld.

In het begin van de behandeling met IntronA kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze verschijnselen heeft.

Mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn gerangschikt naar hoe vaak ze voorkomen:

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ze</b> <b>er vaak</b>   | bij meer dan 1 op de 10 gebruikers                  |
| <b>Vaak</b>                | bij minder dan 1 op de 10 gebruikers                |
| <b>Soms</b>                | bij minder dan 1 op de 100 gebruikers               |
| <b>Zelden</b>              | bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers              |
| <b>Ze</b> <b>er zelden</b> | bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers            |
| <b>Niet bekend</b>         | kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

#### *Ze***er vaak gemelde bijwerkingen:**

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, misselijkheid, virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen/stijfheid, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakte, stemmingswisselingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het

aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flushing), menstruatiestoornissen, minder zin in seks, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, brandend maagzuur (dyspepsie), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ('rood oog'), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te plassen, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

*Soms gemelde bijwerkingen:*

bacteriële infectie, tintelend/prikkelend gevoel en pericarditis (ontsteking van het hartzakje).

*Zelden gemelde bijwerkingen:*

longontsteking.

*Zeer zelden gemelde bijwerkingen:*

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie (bloedarmoede door tekort aan rode bloedlichaampjes). *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn. Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij ouderen die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire accidenten) zijn gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze verschijnselen heeft.

*Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:*

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, verandering in kleur van de tong, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (zwellen van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen), luchtpijpvernauwing (bronchoconstrictie) en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over het gehele lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend. Bovendien zijn het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, manie (overdreven of buitensporige opgewektheid), bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die gekenmerkt worden door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid), congestief hartfalen, pericardiale effusie (een vochtophoping die zich ontwikkelt tussen het pericard [het hartzakje] en het hart zelf), longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen) en reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie) gemeld met het gebruik van IntronA.

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met IntronA.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast beneden 25 °C bewaard worden vóór gebruik. IntronA kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het geneesmiddel niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u veranderingen in het uiterlijk van IntronA bemerkt.

Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd na het opzuigen van de dosis.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is recombinant interferon-alfa-2b. Elke injectieflacon bevat 3 miljoen IE in 0,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

### Hoe ziet IntronA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IntronA is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie of infusie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon.

IntronA is beschikbaar in vier verschillende verpakkingsgrootten:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 1 injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking met 6 injectieflacons, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

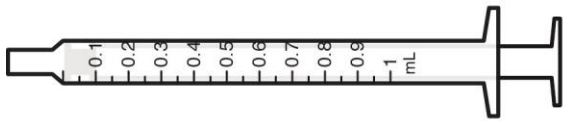
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Sluit met een losse injectienaald*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Voorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit (bijvoorbeeld 1 ml);
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor injectie onder de huid;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermdop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis.

Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald recht uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig, gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **IntronA 5 miljoen IE/0,5 ml oplossing voor injectie of infusie** interferon-alfa-2b

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IntronA (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten.

IntronA wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van bepaalde aandoeningen van het bloed, het beenmerg, de lymfeklieren of de huid, die zich in het hele lichaam kunnen verspreiden, inclusief haarcelleukemie, chronische myeloïde leukemie, multipel myeloom, folliculair lymfoom, carcinoïdtumoren en maligne melanoom.

IntronA wordt ook bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C; dit zijn virale infecties van de lever.

IntronA wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige hartaandoening.
- U heeft een slechte nier- of leverfunctie.
- U heeft een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte.
- U heeft hepatitis en u werd recentelijk behandeld met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- U heeft een voorgeschiedenis van toevallen (stuipen/convulsies).

- U heeft een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, of u heeft een orgaantransplantatie gehad en u gebruikt een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).
- U heeft een schildklier-aandoening heeft die niet goed onder controle is.
- U wordt met telbivudine behandeld (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

- U had ernstige zenuw- of mentale problemen, zoals zware depressie of zelfmoordgedachten.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- als u wordt behandeld voor een psychische aandoening of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of geestesziekte, waaronder depressie (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
- als u cirrose of andere leverproblemen heeft (andere dan hepatitis B of C).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren tijdens de behandeling met IntronA.
- wanneer u IntronA krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een grotere kans op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u verschijnselen krijgt van een verkoudheid of andere luchtweginfectie, zoals koorts, hoest of ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen krijgt van een ernstige allergische reactie tijdens de behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u ook behandeld wordt voor hiv (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u momenteel een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.
- als u een orgaantransplantaat, een nier of een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kan een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langdurige behandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als dit gebeurt, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Vertel het uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad, of als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, een leveraandoening, problemen met de schildklier, diabetes, of een hoge of lage bloeddruk.

Vertel het uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of andere psychiatrische problemen, verwardheid, bewusteloosheid, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging, of als u verslaafd bent geweest (bijv. alcohol of drugs).

Vertel het uw arts als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

IntronA zal extra bijdragen aan de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk sufheid veroorzaken. Vertel het daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel het uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft waarvoor geen voorschrift nodig is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met IntronA.

Patiënten die eveneens besmet zijn met hiv: Lactatacidose en verslechterende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een hiv-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van IntronA en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op verschijnselen van deze aard (lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Als u telbivudine met een gepegyleerd interferon-alfa-2a of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag de combinatie van IntronA met telbivudine niet worden gebruikt.

Gebruikt u naast IntronA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

#### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Terwijl u met IntronA behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken (geen alcoholische dranken) om een lage bloeddruk te voorkomen.

#### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u IntronA wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen; daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen met betrekking tot hun seksuele activiteiten als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine gebruikt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat verkleint de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moet u of uw partner een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel terechtkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u IntronA gebruikt. Lees bij de combinatietherapie met ribavirine de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

#### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd niet of gebruik geen machines als u zich suf, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

### **IntronA bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 0,5 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts heeft IntronA voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van IntronA bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen afhankelijk van de te behandelen ziekte.

Als u zich IntronA zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften:

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: *Volwassenen* - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar* - 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Haarcelleukemie: 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische myeloïde leukemie: 4-5 miljoen IE/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Multipel myeloom: 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Folliculair lymfoom: Als aanvullende therapie met chemotherapie, 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Carcinoïdtumoren: 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Maligne melanoom, inductietherapie: 20 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks intraveneus toegediend, 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken. Onderhoudsbehandeling: 10 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Uw arts kan u een andere dosis IntronA alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytarabine, ribavirine). Als u IntronA krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen op basis van uw individuele behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van IntronA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

#### **Subcutaan gebruik:**

IntronA is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat IntronA wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf

toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie rubriek 'HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN' aan het einde van de bijsluiter).

#### **Intraveneus infuus:**

Het infuus moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

#### **Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Eén dosis IntronA wordt gegeven op elke geplande dag. IntronA wordt ofwel dagelijks toegediend (5 of 7 keer per week), of driemaal per week, om de dag, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, en vrijdag. Interferonen kunnen ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik IntronA precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik IntronA zolang als voorgeschreven.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u zich de behandeling zelf toedient, of als u de verzorger bent van een kind dat IntronA in combinatie met ribavirine gebruikt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergeet, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

#### **Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:**

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze IntronA alleen innemen of in combinatie met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

*Kinderen en jongeren tot 18 jaar* zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze een behandeld worden met IntronA en ribavirine. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met

spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

### **Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):**

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met IntronA in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht.

Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 10-12 jaar na het beëindigen van de behandeling.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen IntronA meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op IntronA heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwardheid, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (toevallen); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige ontlasting; bloed in de ontlasting of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die voor de bloedstolling zorgen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn. Matige en meestal omkeerbare vermindering van alle drie de bloedonderdelen, witte bloedcellen, rode bloedcellen en plaatjes, is gemeld.

In het begin van de behandeling met IntronA kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze verschijnselen heeft.

Mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn gerangschikt naar hoe vaak ze voorkomen:

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ze</b> <b>er vaak</b>   | bij meer dan 1 op de 10 gebruikers                  |
| <b>Vaak</b>                | bij minder dan 1 op de 10 gebruikers                |
| <b>Soms</b>                | bij minder dan 1 op de 100 gebruikers               |
| <b>Zelden</b>              | bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers              |
| <b>Ze</b> <b>er zelden</b> | bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers            |
| <b>Niet bekend</b>         | kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

#### *Ze***er vaak gemelde bijwerkingen:**

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, misselijkheid, virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen/stijfheid, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn,

gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakte, stemmingswisselingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flushing), menstruatiestoornissen, minder zin in seks, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, brandend maagzuur (dyspepsie), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ('rood oog'), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te plassen, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

*Soms gemelde bijwerkingen:*

bacteriële infectie, tintelend/prikkelend gevoel en pericarditis (ontsteking van het hartzakje).

*Zelden gemelde bijwerkingen:*

longontsteking.

*Zeer zelden gemelde bijwerkingen:*

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie (bloedarmoede door tekort aan rode bloedlichaampjes). *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn. Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij ouderen die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire accidenten) zijn gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze verschijnselen heeft.

*Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:*

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, verandering in kleur van de tong, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (zwellen van de van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen), luchtpijpvernauwing (bronchoconstrictie) en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over het gehele lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend.

Bovendien zijn het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, manie (overdreven of buitensporige opgewektheid), bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die gekenmerkt worden door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid), congestief hartfalen, pericardiale effusie (een vochtophoping die zich ontwikkelt tussen het pericard [het hartzakje] en het hart zelf), longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen) en reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie) gemeld met het gebruik van IntronA.

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige

leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met IntronA.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast beneden 25 °C bewaard worden vóór gebruik. IntronA kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het geneesmiddel niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u veranderingen in het uiterlijk van IntronA bemerkt.

Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd na het opzuigen van de dosis.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is recombinant interferon-alfa-2b. Elke injectieflacon bevat 5 miljoen IE in 0,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdihydrogenfosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet IntronA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

IntronA is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie of infusie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon.

IntronA is beschikbaar in vier verschillende verpakkingsgrootten:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 1 injectiespuit van 1 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking met 6 injectieflacons, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**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

**France**

MSD France

Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp &amp; Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp &amp; Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

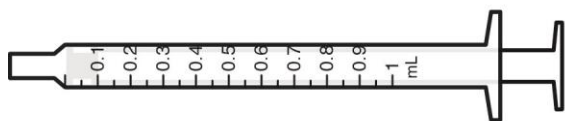
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Spuit met een losse injectienaald*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Voorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit (bijvoorbeeld 1 ml);
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor injectie onder de huid;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermkap van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermkap opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermkap van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald recht uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig, gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **IntronA 10 miljoen IE/ml oplossing voor injectie of infusie** interferon-alfa-2b

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IntronA (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten.

IntronA wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van bepaalde aandoeningen van het bloed, het beenmerg, de lymfeklieren of de huid, die zich in het hele lichaam kunnen verspreiden, inclusief haarcelleukemie, chronische myeloïde leukemie, multipel myeloom, folliculair lymfoom, carcinoïdtumoren en maligne melanoom.

IntronA wordt ook bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C; dit zijn virale infecties van de lever.

IntronA wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige hartaandoening.
- U heeft een slechte nier- of leverfunctie.
- U heeft een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte.
- U heeft hepatitis en u werd recentelijk behandeld met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- U heeft een voorgeschiedenis van toevallen (stuipen/convulsies).
- U heeft een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, of u heeft een orgaantransplantatie gehad en u gebruikt een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).

- U heeft een schildklier-aandoening die niet goed onder controle is.
- U wordt met telbivudine behandeld (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

- U had ernstige zenuw- of mentale problemen, zoals zware depressie of zelfmoordgedachten.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- als u wordt behandeld voor een psychische aandoening of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of geestesziekte, waaronder depressie (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
- als u cirrose of andere leverproblemen heeft (andere dan hepatitis B of C).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren tijdens de behandeling met IntronA.
- wanneer u IntronA krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een grotere kans op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u verschijnselen krijgt van een verkoudheid of andere luchtweginfectie, zoals koorts, hoest of ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen krijgt van een ernstige allergische reactie tijdens de behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u ook behandeld wordt voor hiv (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u momenteel een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.
- als u een orgaantransplantaat, een nier of een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kan een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langdurige behandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als dit gebeurt, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Vertel het uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad, of als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, een leveraandoening, problemen met de schildklier, diabetes, of een hoge of lage bloeddruk.

Vertel het uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of andere psychiatrische problemen, verwardheid, bewusteloosheid, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging, of als u verslaafd bent geweest (bijv. alcohol of drugs).

Vertel het uw arts als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

IntronA zal extra bijdragen aan de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk sufheid veroorzaken. Vertel het daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel het uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft

waarvoor geen voorschrift nodig is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met IntronA.

Patiënten die eveneens besmet zijn met hiv: Lactatacidose en verslechterende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een hiv-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van IntronA en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op verschijnselen van deze aard (lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Als u telbivudine met een gepegyleerd interferon-alfa-2a of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag de combinatie van IntronA met telbivudine niet worden gebruikt.

Gebruikt u naast IntronA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Terwijl u met IntronA behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken (geen alcoholische dranken) om een lage bloeddruk te voorkomen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u IntronA wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen; daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen met betrekking tot hun seksuele activiteiten als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.

- als u een **man** bent die ribavirine gebruikt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat verkleint de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moet u of uw partner een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel terechtkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u IntronA gebruikt. Lees bij de combinatietherapie met ribavirine de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd niet of gebruik geen machines als u zich suf, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

### **IntronA bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts heeft IntronA voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van IntronA bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen afhankelijk van de te behandelen ziekte.

Als u zich IntronA zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften.

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: *Volwassenen* - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar* - 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Haarcelleukemie: 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische myeloïde leukemie: 4-5 miljoen IE/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Multipel myeloom: 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Folliculair lymfoom: Als aanvullende therapie met chemotherapie, 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Carcinoïdtumoren: 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Maligne melanoom, inductietherapie: 20 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks intraveneus toegediend, 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken. Onderhoudsbehandeling: 10 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Uw arts kan u een andere dosis IntronA alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytarabine, ribavirine). Als u IntronA krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen op basis van uw individuele behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van IntronA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

IntronA is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat IntronA wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie rubriek 'HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN' aan het einde van de bijsluiter).

Intraveneus infuus:

Het infuus moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Eén dosis IntronA wordt gegeven op elke geplande dag. IntronA wordt ofwel dagelijks toegediend (5 of 7 keer per week), of driemaal per week, om de dag, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, en vrijdag. Interferonen kunnen ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik IntronA precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik IntronA zolang als voorgeschreven.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u zich de behandeling zelf toedient, of als u de verzorger bent van een kind dat IntronA in combinatie met ribavirine gebruikt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergeet, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

##### **Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:**

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze IntronA alleen innemen of in combinatie met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

*Kinderen en jongeren tot 18 jaar* zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze behandeld worden met IntronA en ribavirine. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

### **Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):**

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met IntronA in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht.

Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 10-12 jaar na het beëindigen van de behandeling.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen IntronA meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op IntronA heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwardheid, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (toevallen); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige ontlasting; bloed in de ontlasting of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die voor de bloedstolling zorgen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn. Matige en meestal omkeerbare vermindering van alle drie de bloedonderdelen, witte bloedcellen, rode bloedcellen en plaatjes, is gemeld.

In het begin van de behandeling met IntronA kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze verschijnselen heeft.

Mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn gerangschikt naar hoe vaak ze voorkomen:

|                    |                                                     |
|--------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Zeer vaak</b>   | bij meer dan 1 op de 10 gebruikers                  |
| <b>Vaak</b>        | bij minder dan 1 op de 10 gebruikers                |
| <b>Soms</b>        | bij minder dan 1 op de 100 gebruikers               |
| <b>Zelden</b>      | bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers              |
| <b>Zeer zelden</b> | bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers            |
| <b>Niet bekend</b> | kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

*Zeer vaak gemelde bijwerkingen:*

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, misselijkheid, virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen/stijfheid, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakte, stemmingswisselingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het

aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flush), menstruatiestoornissen, minder zin in seks, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, brandend maagzuur (dyspepsie), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ('rood oog'), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te plassen, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

*Soms gemelde bijwerkingen:*

bacteriële infectie, tintelend/prikkelend gevoel en pericarditis (ontsteking van het hartzakje).

*Zelden gemelde bijwerkingen:*

longontsteking.

*Zeer zelden gemelde bijwerkingen:*

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie (bloedarmoede door tekort aan rode bloedlichaampjes). *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn. Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij ouderen die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire accidenten) zijn gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze verschijnselen heeft.

*Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:*

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, verandering in kleur van de tong, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (zwellen van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen), luchtpijpvernauwing (bronchoconstrictie) en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over het gehele lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend. Bovendien zijn het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, manie (overdreven of buitensporige opgewektheid), bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die gekenmerkt worden door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid), congestief hartfalen, pericardiale effusie (een vochtophoping die zich ontwikkelt tussen het pericard [het hartzakje] en het hart zelf), longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen) en reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie) gemeld met het gebruik van IntronA.

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met IntronA.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast beneden 25 °C bewaard worden vóór gebruik. IntronA kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het geneesmiddel niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u veranderingen in het uiterlijk van IntronA bemerkt.

Al het ongebruikte geneesmiddel dient te worden vernietigd na het opzuigen van de dosis.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is recombinant interferon-alfa-2b. Elke injectieflacon bevat 10 miljoen IE in 1 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.

### **Hoe ziet IntronA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

IntronA is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie of infusie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen.

IntronA is beschikbaar in vier verschillende verpakkingsgrootten:

- Verpakking met 1 injectieflacon
- Verpakking met 1 injectieflacon, 1 injectiespuit van 2 ml, 1 injectienaald en 1 reinigingsdoekje
- Verpakking met 6 injectieflacons, 6 injectiespuiten van 2 ml, 6 injectienaalden en 6 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 12 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 2 ml, 12 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

**Fabrikant**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**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

**Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**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

**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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

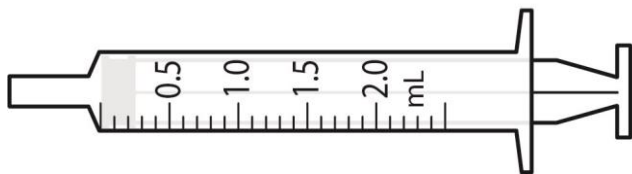
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Spuit met een losse naald*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Vorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit (bijvoorbeeld 2 ml);
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor injectie onder de huid;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermkap van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis. Plaats de beschermkap opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermkap van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald recht uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig, gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **IntronA 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of infusie interferon-alfa-2b**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IntronA (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten.

IntronA wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van bepaalde aandoeningen van het bloed, het beenmerg, de lymfeklieren of de huid, die zich in het hele lichaam kunnen verspreiden, inclusief haarcelleukemie, chronische myeloïde leukemie, multipel myeloom, folliculair lymfoom, carcinoïdtumoren en maligne melanoom.

IntronA wordt ook bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C; dit zijn virale infecties van de lever.

IntronA wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige hartaandoening.
- U heeft een slechte nier- of leverfunctie.
- U heeft een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte.
- U heeft hepatitis en u werd recentelijk behandeld met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- U heeft een voorgeschiedenis van toevallen (stuipen/convulsies).
- U heeft een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, of u heeft een orgaantransplantatie gehad en u gebruikt een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).

- U heeft een schildklierandoening die niet goed onder controle is.
- U wordt met telbivudine behandeld (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

- U had ernstige zenuw- of mentale problemen, zoals zware depressie of zelfmoordgedachten.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- als u wordt behandeld voor een psychische aandoening of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of geestesziekte, waaronder depressie (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
- als u cirrose of andere leverproblemen heeft (andere dan hepatitis B of C).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren tijdens de behandeling met IntronA.
- wanneer u IntronA krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een grotere kans op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u verschijnselen krijgt van een verkoudheid of andere luchtweginfectie, zoals koorts, hoest of ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen krijgt van een ernstige allergische reactie tijdens de behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u ook behandeld wordt voor hiv (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u momenteel een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.
- als u een orgaantransplantaat, een nier of een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kan een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langdurige behandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als dit gebeurt, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Vertel het uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad, of als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, een leverandoening, problemen met de schildklier, diabetes, of een hoge of lage bloeddruk.

Vertel het uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of andere psychiatrische problemen, verwardheid, bewusteloosheid, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging, of als u verslaafd bent geweest (bijv. alcohol of drugs).

Vertel het uw arts als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

IntronA zal extra bijdragen aan de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk sufheid veroorzaken. Vertel het daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel het uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft

waarvoor geen voorschrift nodig is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met IntronA.

Patiënten die eveneens besmet zijn met hiv: Lactatacidose en verslechterende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een hiv-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van IntronA en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op verschijnselen van deze aard (lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Als u telbivudine met een gepegyleerd interferon-alfa-2a of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag de combinatie van IntronA met telbivudine niet worden gebruikt.

Gebruikt u naast IntronA nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Terwijl u met IntronA behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken (geen alcoholische dranken) om een lage bloeddruk te voorkomen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u IntronA wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen; daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen met betrekking tot hun seksuele activiteiten als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.

- als u een **man** bent die ribavirine gebruikt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat verkleint de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moet u of uw partner een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel terechtkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u IntronA gebruikt. Lees bij de combinatietherapie met ribavirine de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd niet of gebruik geen machines als u zich suf, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

### **IntronA bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 3 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Uw arts heeft IntronA voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van IntronA bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen afhankelijk van de te behandelen ziekte.

Als u zich IntronA zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften.

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: *Volwassenen* - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar* - 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Haarcelleukemie: 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische myeloïde leukemie: 4-5 miljoen IE/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Multipel myeloom: 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de andere dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Folliculair lymfoom: Als aanvullende therapie met chemotherapie, 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Carcinoïdtumoren: 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Maligne melanoom, inductietherapie: 20 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks intraveneus toegediend, 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken. Onderhoudsbehandeling: 10 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Uw arts kan u een andere dosis IntronA alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytarabine, ribavirine). Als u IntronA krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen op basis van uw individuele behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van IntronA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

Subcutaan gebruik:

IntronA is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat IntronA wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie rubriek 'HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN' aan het einde van de bijsluiter).

Intraveneus infuus:

Het infuus moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

**Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Eén dosis IntronA wordt gegeven op elke geplande dag. IntronA wordt ofwel dagelijks toegediend (5 of 7 keer per week), of driemaal per week, om de dag, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, en vrijdag. Interferonen kunnen ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik IntronA precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik IntronA zolang als voorgeschreven.

**Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

**Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u zich de behandeling zelf toedient, of als u de verzorger bent van een kind dat IntronA in combinatie met ribavirine gebruikt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergeet, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

##### **Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:**

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze IntronA alleen innemen of in combinatie met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

*Kinderen en jongeren tot 18 jaar* zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze behandeld worden met IntronA en ribavirine. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.

**Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):**

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met IntronA in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht.

Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 10-12 jaar na het beëindigen van de behandeling.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen IntronA meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op IntronA heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwardheid, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (toevallen); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige ontlasting; bloed in de ontlasting of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die voor de bloedstolling zorgen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn. Matige en meestal omkeerbare vermindering van alle drie de bloedonderdelen, witte bloedcellen, rode bloedcellen en plaatjes, is gemeld.

In het begin van de behandeling met IntronA kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze verschijnselen heeft.

Mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn gerangschikt naar hoe vaak ze voorkomen:

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ze</b> <b>er vaak</b>   | bij meer dan 1 op de 10 gebruikers                  |
| <b>V</b> <b>aak</b>        | bij minder dan 1 op de 10 gebruikers                |
| <b>S</b> <b>oms</b>        | bij minder dan 1 op de 100 gebruikers               |
| <b>Z</b> <b>elden</b>      | bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers              |
| <b>Z</b> <b>eer zelden</b> | bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers            |
| <b>N</b> <b>iet bekend</b> | kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

*Ze***er vaak gemelde bijwerkingen:**

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, misselijkheid, virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen/stijfheid, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakte, stemmingswisselingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het

aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flushing), menstruatiestoornissen, minder zin in seks, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, brandend maagzuur (dyspepsie), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ('rood oog'), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te plassen, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

*Soms gemelde bijwerkingen:*

bacteriële infectie, tintelend/prikkelend gevoel en pericarditis (ontsteking van het hartzakje).

*Zelden gemelde bijwerkingen:*

longontsteking.

*Zeer zelden gemelde bijwerkingen:*

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie (bloedarmoede door tekort aan rode bloedlichaampjes). *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn. Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij ouderen die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire accidenten) zijn gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze verschijnselen heeft.

*Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:*

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, verandering in kleur van de tong, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (zwellen van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen), luchtpijpvernauwing (bronchoconstrictie) en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over het gehele lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend. Bovendien zijn het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, manie (overdreven of buitensporige opgewektheid), bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die gekenmerkt worden door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid), congestief hartfalen, pericardiale effusie (een vochtophoping die zich ontwikkelt tussen het pericard [het hartzakje] en het hart zelf), longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen) en reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie) gemeld met het gebruik van IntronA.

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verschillende tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met IntronA.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast beneden 25 °C bewaard worden vóór gebruik. IntronA kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het geneesmiddel niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Eenmaal geopend, kan het geneesmiddel maximum 28 dagen bewaard worden bij 2 °C - 8 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u veranderingen in het uiterlijk van IntronA bemerkt.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is recombinant interferon-alfa-2b. Elke injectieflacon bevat 18 miljoen IE in 3 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.
- Eén ml oplossing bevat 6 miljoen IE interferon-alfa-2b.

### Hoe ziet IntronA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IntronA is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie of infusie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon.

IntronA is beschikbaar in negen verschillende verpakkingsgrootten:

- Verpakking van 1 injectieflacon
- Verpakking van 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 injectieflacons
- Verpakking van 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 12 injectieflacons
- Verpakking van 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes

- Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

#### **Fabrikant**

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **Belgique/België/Belgien**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **България**

Мерк Шарп и Доум България ЕООД  
Тел.: +359 2 819 3737  
info-msdbg@merck.com

#### **Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Tel.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

#### **Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

#### **Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

#### **Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

#### **Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

#### **Lietuva**

UAB Merck Sharp & Dohme  
Tel.: +370 5 278 02 47  
msd\_lietuva@merck.com

#### **Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Tél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

#### **Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Tel.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

#### **Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

#### **Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel.: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

#### **Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

#### **Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@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

**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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

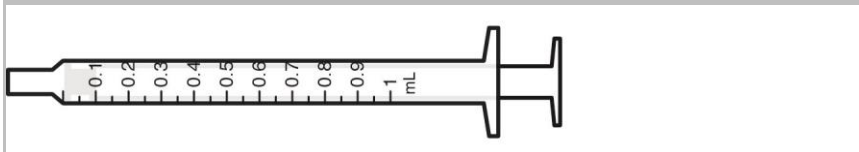
**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Sluit met een losse injectienaald*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Voorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit (bijvoorbeeld 1 ml);
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor injectie onder de huid;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermkap van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

| Volume (ml) | Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van IntronA 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of voor infusie |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25        | 1,5                                                                                                                   |
| 0,5         | 3                                                                                                                     |
| 1           | 6                                                                                                                     |
| 1,5         | 9                                                                                                                     |
| 2           | 12                                                                                                                    |
| 2,5         | 15                                                                                                                    |
| 3           | 18                                                                                                                    |

Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening; ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

#### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

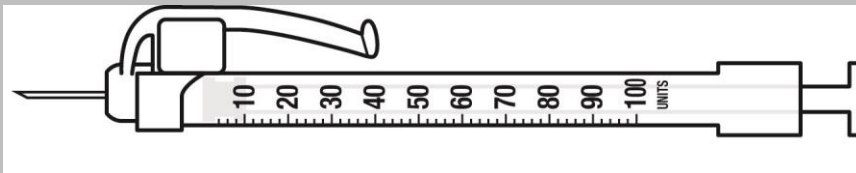
Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen.

Trek de naald recht uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig, gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Spuit met een bevestigde naald en naaldbeschermhuls*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Vorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit van 1 ml met een bevestigde naald en een naaldbeschermingsmechanisme (*BD SafetyGlide* spuit);
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

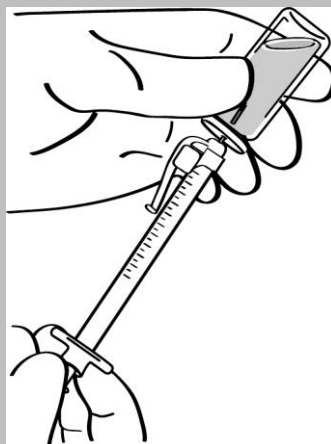
Haal de spuit uit de verpakking. Draai de veiligheidsarm van het naaldbeschermingsmechanisme zover als nodig is om de schaal af te kunnen lezen of om een injectie onder een lage hoek mogelijk te maken (uitlijning met de schuine kant van de naald).

Haal de beschermkap van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts is voorgeschreven.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit (figuur A).



Figuur A

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

| Volume (ml) | Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van IntronA 18 miljoen IE/3 ml oplossing voor injectie of voor infusie |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25        | 1,5                                                                                                                   |
| 0,5         | 3                                                                                                                     |
| 1           | 6                                                                                                                     |
| 1,5         | 9                                                                                                                     |
| 2           | 12                                                                                                                    |
| 2,5         | 15                                                                                                                    |
| 3           | 18                                                                                                                    |

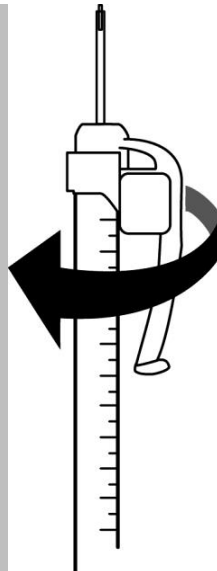
Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na voor de toediening: deze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

#### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie. Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af. Het naaldbeschermingsmechanisme kan gedraaid worden om eenvoudiger te kunnen injecteren (Figuur B).



Figuur B

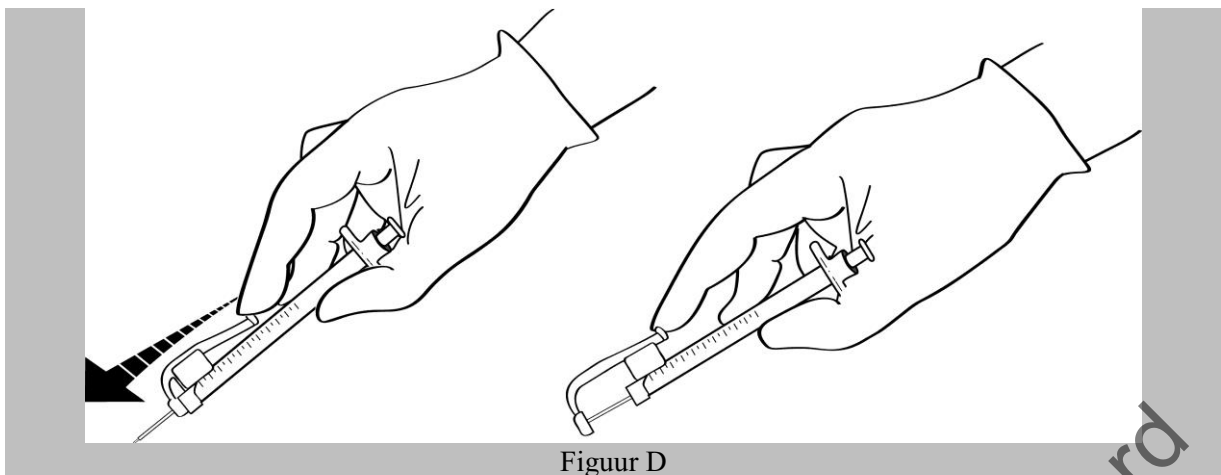
Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen (figuur C).



Figuur C

Trek de naald recht uit de huid. Druk indien nodig, gedurende enkele seconden, met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Na het verwijderen van de spuit moet het veiligheidsmechanisme geactiveerd worden door de veiligheidsarm helemaal naar voren te schuiven totdat de veiligheidsarm helemaal is verlengd en de punt van de naald is afgedekt (figuur D). Kijk ter controle of de veiligheidsarm helemaal is verlengd en de punt van de naald is afgedekt. Als u het veiligheidsmechanisme niet kunt activeren, gooi de spuit dan direct weg in een goedgekeurde naaldencontainer. Gooi de spuit met bevestigde naald voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.



Erkende vertegenwoordiger:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, België

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of infusie interferon-alfa-2b**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is IntronA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

IntronA (interferon-alfa-2b) wijzigt de reactie van het immuunsysteem van het lichaam en helpt te verdedigen tegen infecties en ernstige ziekten.

IntronA wordt bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van bepaalde aandoeningen van het bloed, het beenmerg, de lymfeklieren of de huid, die zich in het hele lichaam kunnen verspreiden, inclusief haarcelleukemie, chronische myeloïde leukemie, multipel myeloom, folliculair lymfoom, carcinoïdtumoren en maligne melanoom.

IntronA wordt ook bij volwassen patiënten gebruikt bij de behandeling van chronische hepatitis B of C; dit zijn virale infecties van de lever.

IntronA wordt gebruikt in combinatie met ribavirine bij kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar bij wie chronische hepatitis C niet eerder behandeld werd.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor één van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft een ernstige hartaandoening.
- U heeft een slechte nier- of leverfunctie.
- U heeft een gevorderde gedecompenseerde (ongecontroleerde) leverziekte.
- U heeft hepatitis en u werd recentelijk behandeld met geneesmiddelen die het immuunsysteem onderdrukken (andere dan een behandeling van korte duur met een cortison-achtig geneesmiddel).
- U heeft een voorgeschiedenis van toevallen (stuipen/convulsies).
- U heeft een voorgeschiedenis van auto-immuunziekten, of u heeft een orgaantransplantatie gehad en u gebruikt een geneesmiddel dat het immuunsysteem onderdrukt (uw immuunsysteem helpt bij de bescherming tegen infectie).

- U heeft een schildklier-aandoening die niet goed onder controle is.
- U wordt met telbivudine behandeld (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').

Kinderen en jongeren tot 18 jaar:

- U had ernstige zenuw- of mentale problemen, zoals zware depressie of zelfmoordgedachten.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

- als u zwanger bent of als u van plan bent zwanger te worden (zie rubriek 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid').
- als u wordt behandeld voor een psychische aandoening of in het verleden behandeld bent voor een andere zenuw- of geestesziekte, waaronder depressie (zoals gevoelens van droevigheid, neerslachtigheid) of zelfmoordneigingen of moorddadig gedrag (zie rubriek 4 'Mogelijke bijwerkingen'). Het gebruik van interferon-alfa-2b bij kinderen en jongeren tot 18 jaar met bestaande of voorgeschiedenis van ernstige psychiatrische stoornissen is gecontra-indiceerd (zie rubriek 'Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?').
- als u cirrose of andere leverproblemen heeft (andere dan hepatitis B of C).
- als u psoriasis heeft, omdat het kan verergeren tijdens de behandeling met IntronA.
- wanneer u IntronA krijgt toegediend, kunt u tijdelijk een grotere kans op infecties lopen. Raadpleeg uw arts als u een infectie vermoedt.
- als u verschijnselen krijgt van een verkoudheid of andere luchtweginfectie, zoals koorts, hoest of ademhalingsmoeilijkheden, meld het aan uw arts.
- als u ongewone bloedingen of blauwe plekken constateert, raadpleeg dan onmiddellijk uw arts.
- zoek onmiddellijk medische hulp als u verschijnselen krijgt van een ernstige allergische reactie tijdens de behandeling (zoals ademhalingsmoeilijkheden, piepende ademhaling of netelroos).
- als u ook behandeld wordt voor hiv (zie rubriek 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?').
- als u momenteel een infectie met het hepatitis B-virus heeft of heeft gehad. Uw arts kan het dan nodig vinden om u nauwkeuriger te volgen.
- als u een orgaantransplantaat, een nier of een lever, heeft gekregen, kan een behandeling met interferon het risico op afstoting verhogen. Bespreek dit zeker met uw arts.

Tand- en tandvleesaandoeningen, die kunnen leiden tot tandverlies, werden gemeld bij patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine kregen. Bovendien kan een droge mond een schadelijk effect hebben op tanden en slijmvliezen van de mond tijdens langdurige behandeling met de combinatie van IntronA en ribavirine. U moet uw tanden tweemaal per dag grondig poetsen en regelmatig laten nakijken. Bovendien is het mogelijk dat sommige patiënten moeten braken. Als dit gebeurt, zorg er dan voor dat u uw mond nadien grondig spoelt.

Vertel het uw arts als u ooit een hartaanval of hartproblemen heeft gehad, of als u een voorgeschiedenis heeft van ademhalingsmoeilijkheden of longontsteking, problemen met bloedstolling, een leveraandoening, problemen met de schildklier, diabetes, of een hoge of lage bloeddruk.

Vertel het uw arts als u ooit behandeld werd voor depressie of enige andere psychiatrische problemen, verwardheid, bewusteloosheid, zelfmoordgedachten of zelfmoordpoging, of als u verslaafd bent geweest (bijv. alcohol of drugs).

Vertel het uw arts als u het Chinese kruidengeneesmiddel shosaikoto neemt.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

IntronA zal extra bijdragen aan de effecten van stoffen die de werking van uw zenuwstelsel vertragen en mogelijk sufheid veroorzaken. Vertel het daarom uw arts of apotheker over het gebruik van alcoholische dranken of als u slaappillen, kalmeermiddelen of sterke pijnstillers gebruikt.

Vertel het uw arts als u theofylline of aminofylline gebruikt voor de behandeling van astma en als u andere geneesmiddelen gebruikt of onlangs heeft gebruikt, zelfs als het geneesmiddelen betreft

waarvoor geen voorschrift nodig is, omdat de dosis van sommige geneesmiddelen soms aangepast moet worden als u behandeld wordt met IntronA.

Patiënten die eveneens besmet zijn met hiv: Lactatacidose en verslechterende leverfunctie zijn bijwerkingen geassocieerd met hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), een hiv-behandeling. Als u HAART krijgt, kan de toevoeging van IntronA en ribavirine uw risico op lactatacidose en leverinsufficiëntie verhogen. Uw arts zal toezien op verschijnselen van deze aard (lees zeker ook de patiëntenbijsluiter van ribavirine). Bovendien zouden patiënten die de combinatietherapie met IntronA en ribavirine samen met zidovudine krijgen een verhoogd risico kunnen lopen om anemie (laag aantal rode bloedcellen) te ontwikkelen.

Als u telbivudine met een gepegyleerd interferon-alfa-2a of een injecteerbaar interferonproduct gebruikt, heeft u een hoger risico op perifere neuropathie (gevoelloosheid, tintelend en/of brandend gevoel in de armen en/of benen). Ook kunnen deze voorvallen ernstiger zijn. Daarom mag de combinatie van IntronA met telbivudine niet worden gebruikt.

Gebruikt u naast IntronA nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

### **Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?**

Terwijl u met IntronA behandeld wordt, kan uw arts u adviseren om meer te drinken (geen alcoholische dranken) om een lage bloeddruk te voorkomen.

### **Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid**

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. In onderzoeken bij drachtige dieren hebben interferonen soms miskramen veroorzaakt. Het effect op de menselijke zwangerschap is niet bekend.

Als u IntronA wordt voorgeschreven in combinatie met ribavirine, kan ribavirine grote schade aan de ongeboren baby toebrengen; daarom moeten vrouwelijke en mannelijke patiënten speciale maatregelen nemen met betrekking tot hun seksuele activiteiten als er een kans op zwangerschap is:

- als u een **meisje** of een **vrouw** in de vruchtbare leeftijd bent, moet u een negatieve zwangerschapstest hebben vóór de behandeling, evenals een negatieve zwangerschapstest iedere maand gedurende de behandeling en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. U moet een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 4 maanden nadat de behandeling is gestopt. Dit kan worden besproken met uw arts.
- als u een **man** bent die ribavirine gebruikt, mag u geen seks hebben met een zwangere vrouw tenzij u een condoom gebruikt. Dat verkleint de kans dat ribavirine in het lichaam van de vrouw achterblijft. Als uw vrouwelijke partner nu niet zwanger is maar in de vruchtbare leeftijd is, moet ze tijdens de behandeling iedere maand een zwangerschapstest ondergaan en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts. Als u een mannelijke patiënt bent, moet u of uw partner een effectief voorbehoedsmiddel gebruiken tijdens uw behandeling met ribavirine en gedurende 7 maanden na het einde van de behandeling. Dit kan worden besproken met uw arts.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel terechtkomt in de moedermelk. Geef daarom geen borstvoeding als u IntronA gebruikt. Lees bij de combinatietherapie met ribavirine de desbetreffende informatie over ribavirine-bevattende geneesmiddelen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Rijd niet of gebruik geen machines als u zich suf, vermoeid of verward voelt tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.

### **IntronA bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 2,5 ml, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

### 3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts heeft IntronA voor u en uw huidige toestand voorgeschreven; geef dit geneesmiddel niet aan iemand anders.

Uw arts heeft de juiste dosis voor toediening van IntronA bepaald op basis van uw individuele behoeften. De dosis zal veranderen afhankelijk van de te behandelen ziekte.

Als u zich IntronA zelf toedient, wees er dan zeker van dat de dosis die u voorgeschreven werd, duidelijk vermeld staat op de verpakking van het geneesmiddel dat u ontvangt. Doses die 3 keer per week moeten worden toegediend, worden het best om de dag toegediend.

Hieronder vindt u de normale startdosis voor elke aandoening; individuele doses kunnen echter veranderen en uw arts kan uw dosis aanpassen aan de hand van uw specifieke behoeften.

Chronische hepatitis B: 5 tot 10 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische hepatitis C: *Volwassenen* - 3 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine of alleen. *Kinderen van 3 jaar of ouder en jongeren tot 18 jaar* - 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren in combinatie met ribavirine (zie ook de bijsluiter van ribavirine).

Haarcelleukemie: 2 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Chronische myeloïde leukemie: 4-5 miljoen IE/m<sup>2</sup> dagelijks subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Multipel myeloom: 3 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Folliculair lymfoom: Als aanvullende therapie met chemotherapie, 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Carcinoïdtumoren: 5 miljoen IE, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Maligne melanoom, inductietherapie: 20 miljoen IE/m<sup>2</sup>, dagelijks intraveneus toegediend, 5 dagen per week gedurende een periode van 4 weken. Onderhoudsbehandeling: 10 miljoen IE/m<sup>2</sup>, 3 keer per week (om de dag) subcutaan (onder de huid) te injecteren.

Uw arts kan u een andere dosis IntronA alleen voorschrijven of in combinatie met andere geneesmiddelen (bijv. cytarabine, ribavirine). Als u IntronA krijgt voorgeschreven in combinatie met een ander geneesmiddel, lees dan ook de bijsluiter van het geneesmiddel dat u tegelijkertijd moet gebruiken. Uw arts zal het juiste doseerschema en behandelingsvoorschrift bepalen op basis van uw individuele behoeften. Als u de indruk heeft dat de werking van IntronA te sterk of te zwak is, licht dan uw arts of apotheker in.

#### Subcutaan gebruik:

IntronA is gewoonlijk bedoeld voor subcutaan gebruik. Dit wil zeggen dat IntronA wordt toegediend met een korte injectienaald in het vetweefsel juist onder de huid. Als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, zal u getoond worden hoe de injectie te bereiden en toe te dienen. Gedetailleerde instructies voor subcutane toediening worden in deze bijsluiter gegeven (zie rubriek 'HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN' aan het einde van de bijsluiter).

#### Intraveneus infuus:

Het infuus moet onmiddellijk vóór gebruik worden bereid. Elk formaat injectieflacon kan gebruikt worden om de noodzakelijke dosis te meten; de eindconcentratie van interferon in natriumchlorideoplossing mag echter niet minder dan 0,3 miljoen IE/ml bedragen. De juiste dosis IntronA wordt opgezogen uit de injectieflacon(s), toegevoegd aan 50 ml van 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorideoplossing voor injectie in een PVC-zak of glazen fles voor intraveneus gebruik en toegediend over een periode van 20 minuten.

#### **Geen enkel ander geneesmiddel mag per infuus toegediend worden samen met IntronA.**

Eén dosis IntronA wordt gegeven op elke geplande dag. IntronA wordt ofwel dagelijks toegediend (5 of 7 keer per week), of driemaal per week, om de dag, bijvoorbeeld op maandag, woensdag, en vrijdag. Interferonen kunnen ongewone vermoeidheid veroorzaken; als u zich dit geneesmiddel zelf toedient, of het bij een kind injecteert, doe dit dan vlak voor het slapengaan.

Gebruik IntronA precies zoals uw arts het u voorgeschreven heeft. Overschrijd de aanbevolen dosis niet en gebruik IntronA zolang als voorgeschreven.

#### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Raadpleeg zo snel mogelijk uw arts of ander verplegend personeel.

#### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

Als u zich de behandeling zelf toedient, of als u de verzorger bent van een kind dat IntronA in combinatie met ribavirine gebruikt, injecteer de aanbevolen dosis dan zodra u het zich herinnert en zet de behandeling zoals gewoonlijk voort. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Als u zich dit geneesmiddel volgens schema elke dag moet injecteren en als u bij toeval één dag een dosis vergeet, zet de behandeling dan de volgende dag voort met de gewone dosis. Raadpleeg uw arts of apotheker indien nodig.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Hoewel niet alle bijwerkingen zullen voorkomen, kan medische hulp nodig zijn als ze voorkomen.

##### **Psychiatrische effecten en het centrale zenuwstelsel:**

Sommige patiënten worden depressief wanneer ze IntronA alleen innemen of in combinatie met ribavirine, en in sommige gevallen hadden zij gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, zelfmoordgedachten of vertoonden zij agressief gedrag (soms gericht op anderen). Sommige patiënten hebben daadwerkelijk zelfmoord gepleegd. Zorg ervoor dat u met spoed hulp zoekt zodra u opmerkt dat u depressief wordt, zelfmoordgedachten heeft of verandering in uw gedrag vertoont. Mogelijk overweegt u een familielid of goede vriend(in) aan te spreken om u te helpen alert te blijven op tekenen van depressie of veranderingen in uw gedrag.

*Kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn in het bijzonder vatbaar om depressies te ontwikkelen wanneer ze behandeld worden met IntronA en ribavirine. Raadpleeg onmiddellijk uw arts of zoek met spoed behandeling als ze ongebruikelijke gedragsverschijnselen vertonen, zich depressief voelen of het gevoel hebben dat ze zichzelf of anderen willen verwonden.*

### **Groei en ontwikkeling (kinderen en jongeren tot 18 jaar):**

Tijdens de 1 jaar durende behandeling met IntronA in combinatie met ribavirine, waren er kinderen en jongeren tot 18 jaar die minder groeiden of in gewicht toenamen dan verwacht.

Sommige kinderen bereikten niet hun geraamde lengte binnen 10-12 jaar na het beëindigen van de behandeling.

Als één van de volgende bijwerkingen optreedt, gebruik dan geen IntronA meer en licht uw arts onmiddellijk in of ga naar de eerstehulpafdeling van het dichtstbijzijnde ziekenhuis:

- zwelling van handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeite kunt hebben om te slikken of te ademen; netelroos; flauwvallen.

Dit zijn zeer ernstige bijwerkingen. Als u die heeft, is het mogelijk dat u een ernstige allergische reactie op IntronA heeft gehad. Het is mogelijk dat u dringend medische hulp nodig heeft of in het ziekenhuis opgenomen moet worden. Deze zeer ernstige bijwerkingen treden zeer zelden op.

Raadpleeg uw arts onmiddellijk als één van de volgende bijwerkingen optreedt:

- pijn op de borst of aanhoudende en zware hoest; onregelmatige of snelle hartslag; kortademigheid, verwardheid, moeilijkheden om alert te blijven, gevoelloosheid of tintelend gevoel of pijn in handen of voeten; stuipen (toevallen); slaap-, denk- of concentratieproblemen, gewijzigde geestelijke toestand; zelfmoordgedachten, poging tot zelfmoord, veranderd gedrag of agressief gedrag (soms gericht op anderen), hallucinaties; ernstige buikpijn; zwarte of teerachtige ontlasting; bloed in de ontlasting of de urine, zware neusbloedingen; wasbleke gelaatskleur, hoge suikerspiegel in het bloed, koorts of rillingen na een paar weken behandeling, pijn laag in de rug of in de zij, moeilijk kunnen plassen, oogproblemen of stoornissen bij het zien of het horen, gehoorverlies, ernstig of pijnlijk rood worden of zweren van de huid of het slijmvlies.

Dit kan wijzen op ernstige bijwerkingen die dringend medische aandacht vereisen. Uw arts zal uw bloed controleren om te weten of het aantal witte bloedcellen (cellen tegen infecties) en rode bloedcellen (cellen die ijzer en zuurstof vervoeren), bloedplaatjes (cellen die voor de bloedstolling zorgen) en andere laboratoriumwaarden in uw bloed aanvaardbaar zijn. Matige en meestal omkeerbare vermindering van alle drie de bloedonderdelen, witte bloedcellen, rode bloedcellen en plaatjes, is gemeld.

In het begin van de behandeling met IntronA kunt u een griepachtige reactie met koorts, vermoeidheid, hoofdpijn, spierpijn, gewrichtspijn en rillingen/stijfheid krijgen. Uw arts kan u aanraden om paracetamol te nemen als u deze verschijnselen heeft.

Mogelijke bijwerkingen die hieronder worden vermeld zijn gerangschikt naar hoe vaak ze voorkomen:

|                            |                                                     |
|----------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>Ze</b> <b>er vaak</b>   | bij meer dan 1 op de 10 gebruikers                  |
| <b>Vaak</b>                | bij minder dan 1 op de 10 gebruikers                |
| <b>Soms</b>                | bij minder dan 1 op de 100 gebruikers               |
| <b>Zelden</b>              | bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers              |
| <b>Ze</b> <b>er zelden</b> | bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers            |
| <b>Niet bekend</b>         | kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald |

De volgende bijwerkingen zijn gemeld:

*Ze***er vaak gemelde bijwerkingen:**

pijn, zwelling en roodheid of beschadigde huid op de injectieplaats, haaruitval, duizeligheid, veranderingen van de eetlust, maag- of buikpijn, diarree, misselijkheid, virale infectie, depressie, emotionele labiliteit, slapeloosheid, angst, keelpijn en pijn bij het slikken, vermoeidheid, rillingen/stijfheid, koorts, griepachtige reactie, algemeen gevoel van ongemak, hoofdpijn, gewichtsverlies, braken, prikkelbaarheid, zwakte, stemmingswisselingen, hoesten (soms zwaar), kortademigheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, plotse en ernstige spierpijn, gewrichtspijn, pijn van het skeletspierstelsel, veranderingen van de bloedwaarden van het laboratorium waaronder daling van het

aantal witte bloedcellen. Sommige kinderen ondervonden een daling in de groeisnelheid (lengte en gewicht).

*Vaak gemelde bijwerkingen:*

dorst, tekort aan vocht in de weefsels (dehydratie), hoge bloeddruk, migraine, opgezwollen klieren, plotselinge roodheid van gezicht en hals (flushing), menstruatiestoornissen, minder zin in seks, problemen met de vagina, pijnlijke borsten, pijn aan de teelballen, problemen met de schildklier, rood tandvlees, droge mond, rode of pijnlijke mond of tong, tandpijn of tandaandoening, herpes simplex (koortsblaasjes), smaakverandering, maagklachten, brandend maagzuur (dyspepsie), verstopping, vergroting van de lever (leverproblemen, soms ernstig), dunne stoelgang, bedplassen bij kinderen, bijholteontsteking, bronchitis, pijn in het oog, problemen met uw traankanaaltjes, conjunctivitis ('rood oog'), rusteloosheid, slaperigheid, slaapwandelen, gedragsproblemen, nervositeit, verstopte neus of loopneus, niezen, snelle ademhaling, bleke of rode huid, blauwe plekken, problemen met de huid of nagels, psoriasis (nieuw of verergerd), toegenomen transpiratie, verhoogde behoefte om te plassen, lichte trilbewegingen, verminderde gevoeligheid bij aanraking, artritis.

*Soms gemelde bijwerkingen:*

bacteriële infectie, tintelend/prikkelend gevoel en pericarditis (ontsteking van het hartzakje).

*Zelden gemelde bijwerkingen:*

longontsteking.

*Zeer zelden gemelde bijwerkingen:*

lage bloeddruk, opgezwollen gezicht, suikerziekte, kramp in de benen, rugpijn, nierproblemen, zenuwbeschadiging, bloedend tandvlees, aplastische anemie (bloedarmoede door tekort aan rode bloedlichaampjes). *Pure red cell aplasia*, een toestand waarbij het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd, werd gemeld. Dit veroorzaakt ernstige bloedarmoede (anemie), waarvan de verschijnselen ongewone vermoeidheid en een gebrek aan energie zijn. Zeer zelden is sarcoïdose (een ziekte die gekenmerkt wordt door aanhoudende koorts, gewichtsverlies, pijnlijke en gezwollen gewrichten, huidwonden en opgezette klieren) gemeld. Bewustzijnsverlies kwam zeer zelden voor, voornamelijk bij ouderen die hoge doses toegediend kregen. Gevallen van beroerte (cerebrovasculaire accidenten) zijn gemeld. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van deze verschijnselen heeft.

*Bijwerkingen waarvan de frequentie niet bekend is:*

Periodontale aandoeningen (aandoeningen die het tandvlees aantasten) en tandaandoeningen, verandering in kleur van de tong, veranderde mentale toestand, bewustzijnsverlies, acute overgevoeligheidsreacties waaronder urticaria (netelroos), angio-oedeem (zwellen van de handen, voeten, enkels, gezicht, lippen, mond of keel waardoor u moeilijk kunt slikken of ademen), luchtpijpvernauwing (bronchoconstrictie) en anafylaxie (een ernstige, allergische reactie over het gehele lichaam) zijn gemeld, maar hun frequentie is niet bekend. Bovendien zijn het syndroom van Vogt-Koyanagi-Harada (een auto-immuunontsteking die de ogen, de huid en de membranen van oren, hersenen en ruggenmerg aantast), gedachten over het bedreigen van het leven van anderen, manie (overdreven of buitensporige opgewektheid), bipolaire stoornissen (stemmingsstoornissen die gekenmerkt worden door afwisselende periodes van droefheid en opgewondenheid), congestief hartfalen, pericardiale effusie (een vochtophoping die zich ontwikkelt tussen het pericard [het hartzakje] en het hart zelf), longfibrose (vorming van littekenweefsel in de longen) en reactivering van hepatitis B bij patiënten met een gelijktijdige HCV/HBV-infectie (opnieuw optreden van hepatitis B-infectie) gemeld met het gebruik van IntronA.

Pulmonale arteriële hypertensie – een aandoening waarbij de bloedvaten in de longen ernstig zijn vernauwd, wat leidt tot een hoge bloeddruk in de bloedvaten die bloed van het hart naar de longen voeren. Dit kan zich met name voordoen bij patiënten met risicofactoren zoals hiv-infectie of ernstige leverproblemen (cirrose). De bijwerking kan op verscheidene tijdstippen tijdens de behandeling ontstaan, doorgaans enkele maanden na aanvang van de behandeling met IntronA.

## Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## 5. Hoe bewaart u IntronA?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de verpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor vervoer op korte termijn kan de oplossing zeven dagen lang buiten de koelkast beneden 25 °C bewaard worden vóór gebruik. IntronA kan op elk moment in de koelkast teruggelegd worden tijdens deze periode van zeven dagen. Als het geneesmiddel niet gebruikt wordt tijdens deze periode van zeven dagen, moet het weggegooid worden.

Eenmaal geopend, kan het geneesmiddel maximum 28 dagen bewaard worden bij 2 °C - 8 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u veranderingen in het uiterlijk van IntronA bemerkt.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is recombinant interferon-alfa-2b. Elke injectieflacon bevat 25 miljoen IE in 2,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn watervrij dinatriumfosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, dinatriumedetaat, natriumchloride, metacresol, polysorbaat 80 en water voor injecties.
- Eén ml oplossing bevat 10 miljoen IE interferon-alfa-2b.

### Hoe ziet IntronA eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

IntronA is verkrijgbaar als een oplossing voor injectie of infusie.

De heldere en kleurloze oplossing is verpakt in een glazen injectieflacon.

IntronA is beschikbaar in twaalf verschillende verpakkingsgrootten:

- Verpakking van 1 injectieflacon
- Verpakking van 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml, 6 injectienaalden en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 1 injectieflacon, 6 injectiespuiten van 1 ml en 12 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 2 injectieflacons
- Verpakking van 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml, 12 injectienaalden en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacons, 12 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking met 2 injectieflacon, 12 injectiespuiten van 1 ml en 24 reinigingsdoekjes
- Verpakking van 12 injectieflacons

- Verpakking van 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml, 72 injectienaalden en 144 reinigingsdoekjes
  - Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml met bevestigde naald en naaldbeschermhuls en 144 reinigingsdoekjes
  - Verpakking met 12 injectieflacons, 72 injectiespuiten van 1 ml en 144 reinigingsdoekjes
- Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

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

#### **Fabrikant**

SP Labo N.V.  
 Industriepark 30  
 B-2220 Heist-op-den-Berg  
 België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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 &amp; 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 &amp; Dohme d.o.o.

Tel: + 385 1 6611 333

croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme Cyprus Limited

Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)

cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp &amp; Dohme Latvija

Tel: +371 67364 224

msd\_lv@merck.com

**Österreich**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme, Lda.

Tel: +351 21 4465700

inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp &amp; Dohme Romania S.R.L.

Tel: + 4021 529 29 00

msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp &amp; Dohme, inovativna zdravila d.o.o.

Tel: + 386 1 5204201

msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp &amp; 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 &amp; Dohme (Sweden) AB

Tel: +46 (0) 77 5700488

medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp &amp; Dohme Ireland (Human Health) Limited

Tel: +353 (0)1 2998700

medinfoNI@msd.com

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in.**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

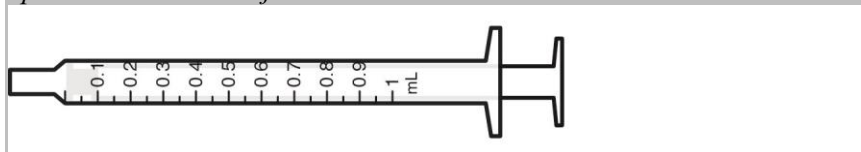
Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

---

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Spuut met een losse injectienaald*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Vorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit (bijvoorbeeld 1 ml);
- een naald (bijvoorbeeld 0,4 x 13 mm [27 gauge 0,5 inch]) voor injectie onder de huid;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Raak de bovenzijde van de spuit niet aan. Neem de naald en zet deze stevig vast op de bovenzijde van de spuit.

Haal de beschermdop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts voorgeschreven werd.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

| Volume (ml) | Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of voor infusie |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25        | 2,5                                                                                                                     |
| 0,5         | 5                                                                                                                       |
| 1           | 10                                                                                                                      |
| 1,5         | 15                                                                                                                      |
| 2           | 20                                                                                                                      |
| 2,5         | 25                                                                                                                      |

Plaats de beschermcap opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: ze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

#### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermcap van de naald af.

Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood.

Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen.

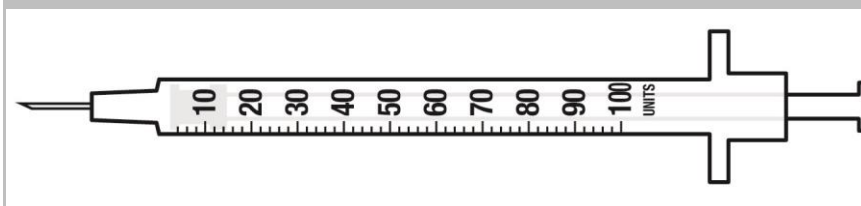
Trek de naald recht uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig, gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Spuut met een bevestigde naald*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe IntronA zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met IntronA. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Vorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met IntronA oplossing voor injectie;
- een spuit met een bevestigde naald voor injectie onder de huid;
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis IntronA

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat.

Haal de spuit uit de verpakking. Verzekert u ervan dat de naald met de beschermdop stevig op de spuit vastgezet is door te drukken terwijl de beschermdop gedraaid wordt.

Haal de beschermdop van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts is voorgeschreven.

Houd de IntronA injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de IntronA oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de IntronA oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit.

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

| Volume (ml) | Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of voor infusie |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25        | 2,5                                                                                                                     |
| 0,5         | 5                                                                                                                       |
| 1           | 10                                                                                                                      |
| 1,5         | 15                                                                                                                      |
| 2           | 20                                                                                                                      |
| 2,5         | 25                                                                                                                      |

Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: deze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

#### Injecteren van de oplossing

Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie.

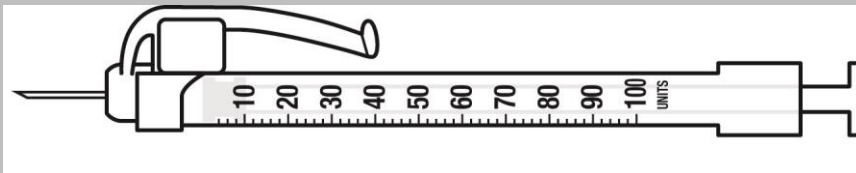
Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af. Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen. Trek de naald recht uit de huid. Druk met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie, indien nodig, gedurende enkele seconden. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Gooi de spuit en de naalden voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.

## HOE INTRONA ZELF TOE TE DIENEN

*Spuit met een bevestigde naald en naaldbeschermhuls*



De volgende aanwijzingen leggen uit hoe Introna zelf toe te dienen. Lees deze aanwijzingen aandachtig door en volg ze stap voor stap. Uw arts of zijn/haar assistent(e) zal u tonen hoe u uzelf injecteert met Introna. Injecteert u uzelf niet tenzij u er zeker van bent dat u de procedure en de vereisten van een zelfinjectie begrepen heeft.

### Vorbereiding

Verzamel de benodigde voorwerpen voor u begint:

- een injectieflacon met Introna oplossing voor injectie;
- een spuit van 1 ml met een bevestigde naald en een naaldbeschermingsmechanisme (BD *SafetyGlide* spuit);
- een reinigingsdoekje.

Was uw handen zorgvuldig.

### Afmeten van de dosis Introna

Haal de dop van de injectieflacon. Als het een multi-dosis injectieflacon is, dan moet u de dop alleen bij de bereiding van de eerste dosis verwijderen. Maak met het reinigingsdoekje het rubberen dopje schoon aan de bovenkant van de injectieflacon die de Introna oplossing bevat.

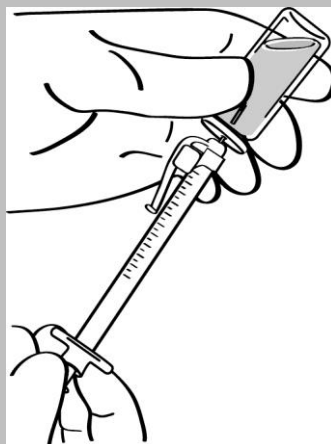
Haal de spuit uit de verpakking. Draai de veiligheidsarm van het naaldbeschermingsmechanisme zover als nodig is om de schaal af te kunnen lezen of om een injectie onder een lage hoek mogelijk te maken (uitlijning met de schuine kant van de naald).

Haal de beschermkap van de injectienaald af zonder de naald aan te raken en vul de spuit met lucht door de zuiger tot het niveau te halen van uw dosis, zoals deze door uw arts is voorgeschreven.

Houd de Introna injectieflacon rechtop zonder het schoongemaakte dopje van de injectieflacon met uw handen aan te raken.

Plaats de naald in de injectieflacon die de Introna oplossing bevat en injecteer lucht in de injectieflacon.

Draai de injectieflacon en de spuit om met één hand. Zorg ervoor dat de punt van de naald in de Introna oplossing zit. Uw andere hand is vrij om de zuiger te bewegen. Trek met de zuiger langzaam de juiste dosis, zoals voorgeschreven door uw arts, op in de spuit (figuur A).



Figuur A

Haal de naald uit de injectieflacon en kijk of er geen luchtbelletjes in de spuit aanwezig zijn. Als u luchtbelletjes opmerkt, trek de zuiger dan voorzichtig terug; tik zachtjes op de spuit, met de naald naar boven gericht, totdat de luchtbelletjes verdwijnen. Druk de zuiger langzaam in tot aan de juiste dosis.

Volume dat dient opgetrokken te worden overeenkomstig de dosis:

| Volume (ml) | Overeenkomstige dosis (miljoen IE) bij gebruik van IntronA 25 miljoen IE/2,5 ml oplossing voor injectie of voor infusie |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25        | 2,5                                                                                                                     |
| 0,5         | 5                                                                                                                       |
| 1           | 10                                                                                                                      |
| 1,5         | 15                                                                                                                      |
| 2           | 20                                                                                                                      |
| 2,5         | 25                                                                                                                      |

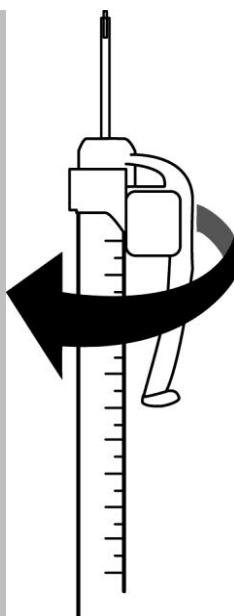
Plaats de beschermdop opnieuw op de naald en leg de spuit met de naald op een vlak oppervlak.

Zorg ervoor dat de oplossing op kamertemperatuur is, tot 25 °C. Als de oplossing koud is, verwarm de spuit dan in uw handpalmen. Kijk de oplossing na vóór de toediening: deze moet helder en kleurloos zijn. Gebruik deze niet als u een verkleuring of deeltjes vaststelt. U bent nu klaar om de dosis te injecteren.

#### Injecteren van de oplossing

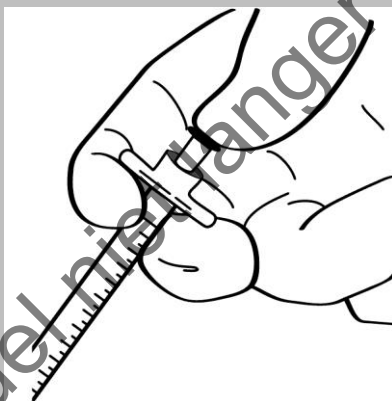
Kies de injectieplaats. De beste injectieplaatsen zijn plaatsen met een laag vet tussen huid en spier: de dij, de buitenkant van de bovenarm (u kunt de hulp nodig hebben van een andere persoon om op deze plaats te injecteren), de onderbuik (behalve de navel en het middel). Als u uitzonderlijk mager bent, gebruik dan alleen de dij of de buitenkant van de bovenarm voor de injectie. Verander elke keer van injectieplaats.

Maak de huid schoon en ontsmet de huid op de plaats waar u zich gaat injecteren. Wacht tot uw huid weer droog is. Haal de beschermdop van de naald af. Het naaldbeschermingsmechanisme kan gedraaid worden om eenvoudiger te kunnen injecteren (figuur B).



Figuur B

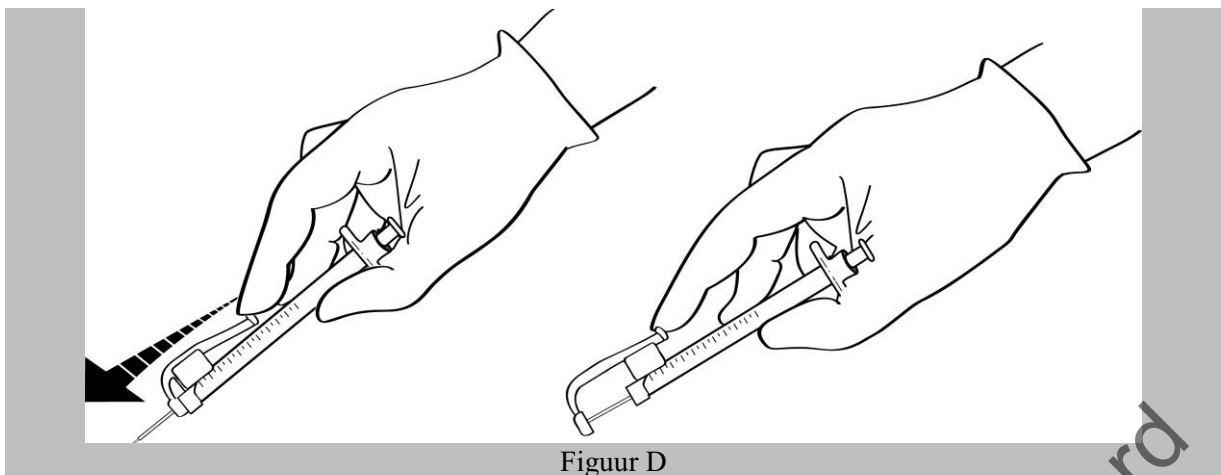
Neem met één hand een huidplooi vast. Houd met uw andere hand de spuit vast zoals een potlood. Plaats de naald in een hoek van 45° tot 90° in de huidplooi die u vasthoudt. Injecteer de oplossing door de zuiger langzaam helemaal naar beneden te duwen (figuur C).



Figuur C

Trek de naald recht uit de huid. Druk indien nodig gedurende enkele seconden, met een klein verbandje of een steriel gaasje op de plaats van injectie. Masseer de injectieplaats niet. Als u bloedt, breng dan een pleister aan.

De injectieflacon en de injectiematerialen voor eenmalig gebruik moeten worden weggegooid. Na het verwijderen van de spuit moet het veiligheidsmechanisme geactiveerd worden door de veiligheidsarm helemaal naar voren te schuiven totdat de veiligheidsarm helemaal is verlengd en de punt van de naald is afgedekt (figuur D). Kijk ter controle of de veiligheidsarm helemaal is verlengd en de punt van de naald is afgedekt. Als u het veiligheidsmechanisme niet kunt activeren, gooi de spuit dan direct weg in een goedgekeurde naaldencontainer. Gooi de spuit met bevestigde naald voorzichtig weg in een gesloten naaldencontainer. Gebruikt u de multi-dosis injectieflacons, zorg er dan voor dat u de injectieflacon terug in de koelkast legt.



Erkende vertegenwoordiger:  
BD, Laagstraat 57, B-9140  
Temse, België

Geneesmiddel niet langer geregistreerd