

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 3 milióny IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 3 milióny IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 0,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Chronická hepatitída B

Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s prídruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť DNA vírusu hepatitídy B (HBV-DNA) a antigénu hepatitídy B (HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

#### Chronická hepatitída C

Pred začatím liečby s liekom IntronA sa majú zvažovať výsledky z klinických skúšaní porovnávajúcich IntronA s pegylovaným interferónom (pozri časť 5.1).

#### *Dospelí pacienti*

IntronA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu vírusovú RNA pre hepatitídu C (HCV-RNA) (pozri časť 4.4).

Najlepším spôsobom ako použiť IntronA v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci*

IntronA je indikovaný, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívne na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.

Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

#### Vlasatobunková leukémia

Liečba pacientov s vlasatobunkovou leukémiou.

#### Chronická myeloidná leukémia

##### *Monoterapia*

Liečba dospelých pacientov s chromozómom Philadelphia alebo s chronickou myeloidnou leukémiou s pozitívnou translokáciou bcr/abl.

Klinické skúsenosti ukazujú, že u väčšiny liečených pacientov možno dosiahnuť veľkú/malú hematologickú a cytogenetickú odozvu. Veľká cytogenetická odozva je definovaná ako < 34 % Ph+ leukemických buniek v kostnej dreni, zatiaľ čo malá odozva je  $\geq 34$  %, ale < 90 % Ph+ buniek v dreni.

#### Kombinovaná liečba

Kombinácia interferónu alfa-2b a cytarabínu (Ara-C), podávaná počas prvých 12 mesiacov liečby, preukázala, v porovnaní s monoterapiou interferénom alfa-2b, signifikantné zvýšenie výskytu veľkej cytogenetickej odozvy a signifikantné predĺženie celkového prežívania po troch rokoch.

#### Mnohopočetný myelóm

Ako udržiavacia liečba u pacientov, ktorí po počiatočnej indukčnej chemoterapii dosiahli objektívnu remisiu (viac ako 50 %-nú redukciu myelómového proteínu).

Súčasný klinický skúsenosti ukazujú, že udržiavacia liečba interferénom alfa-2b predlžuje fázu stabilizácie; avšak vplyv na celkové prežívanie nebol presvedčivo preukázaný.

#### Folikulárny lymfóm

Liečba folikulárneho lymfómu s vysokou záťažou nádorom ako doplnok k vhodnej kombinácii indukčnej chemoterapie typu CHOP. Vysoké zaťaženie nádorom je definované ako také, ktoré spĺňa najmenej jedno z nasledovného: objemná nádorová hmota ( $> 7$  cm), výskyt v troch alebo viacerých uzlových miestach (každé  $> 3$  cm), systémové príznaky (úbytok hmotnosti  $> 10$  %, pyrexia  $> 38$  °C trvajúca viac ako 8 dní alebo nočné potenie), zväčšenie sleziny pod pupok, syndróm obštrukcie alebo kompresie veľkého orgánu, orbitálne alebo epidurálne postihnutie, serózna efúzia alebo leukémia.

#### Karcinoidný nádor

Liečba karcinoidných nádorov s metastázami v lymfatických uzlinách alebo v pečeni a s „karcinoidným syndrómom“.

#### Malígny melanóm

Ako adjuvantná liečba u pacientov, ktorí sú po chirurgickom zákroku bez ochorenia, ale majú vysoké riziko systémovej recidívy, napr. pacienti s primárnym alebo recidivujúcim postihnutím (klinickým alebo patologickým) lymfatických uzlín.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Má sa vybrať primeraná dávkovacia forma a sila.

Ak sa v priebehu liečby IntronA pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávky vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončíte liečbu IntronA. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

#### Chronická hepatitída B

Odporúčaná dávka je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocyty  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), závažnej neutropénie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) alebo závažnej trombocytopenie ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu IntronA.

## Chronická hepatitída C

### *Dospelí*

IntronA sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom.

### *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci*

IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> sa podáva subkutánne 3-krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami alebo perorálnym roztokom ribavirínu, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávky pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia < 47 kg alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku ribavirín perorálny roztok.)

### *Pacienti s recidívou (dospelí)*

IntronA sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

### *Dosiaľ neliečení pacienti (dospelí)*

Účinnosť IntronA sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. IntronA sa musí podávať samostatne, predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

#### **- IntronA v kombinácii s ribavirínom**

Na základe výsledkov klinických skúšaní, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických skúšaní pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

#### **- Samotný IntronA**

Optimálne trvanie liečby samotným IntronA nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným IntronA aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

### *Dosiaľ neliečení pacienti (deti a dospievajúci)*

Účinnosť a bezpečnosť IntronA v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí mali chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

#### **Dĺžka liečby u detí a dospievajúcich**

- **Genotyp 1:** Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Preto sa odporúča, aby deti a dospievajúci pacienti, ktorí dostávajú kombináciu IntronA/ribavirín, ukončili liečbu, ak v

12. týždni ich HCV-RNA poklesne o  $< 2 \log_{10}$  v porovnaní s hodnotou pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.

- Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

#### Vlasatobunková leukémia

Odporúčaná dávka je 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň), tak u pacientov po splenektómii, ako aj bez splenektómie. U väčšiny pacientov s vlasatobunkovou leukémiou sa v priebehu jedného až dvoch mesiacov liečby IntronA dostaví normalizácia jedného alebo viacerých hematologických parametrov. Zlepšenie všetkých troch hematologických parametrov (počet granulocytov, počet krvných doštičiek a hladina hemoglobínu) môže vyžadovať šesť a viac mesiacov liečby. Tento dávkovací režim sa musí zachovať, pokiaľ choroba rýchlo neprogreduje alebo pokiaľ sa neprejaví závažná intolerancia.

#### Chronická myeloidná leukémia

Odporúčaná dávka IntronA je 4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná denne podkožne. U niektorých pacientov sa ukázala byť prospešnou liečba IntronA 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných denne podkožne spolu s cytarabínom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> podávaným denne podkožne 10 dní za mesiac (do maximálnej dennej dávky 40 mg). Keď je počet bielych krviniek pod kontrolou, podávajte maximálne tolerovanú dávku IntronA (4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne), aby sa udržala hematologická remisia.

Ak sa nedosiahla aspoň čiastočná hematologická remisia alebo klinicky zmysluplná cytoredukcia, liečbu IntronA treba ukončiť po 8 až 12 týždňoch.

#### Mnohopočetný myelóm

##### *Udržiavacia liečba*

U pacientov, ktorí sú po počiatočnej indukčnej chemoterapii vo fáze stabilizácie ochorenia (viac ako 50 %-ná redukcia myelómového proteínu), možno podávať interferón alfa-2b v monoterapii podkožne v dávke 3 milióny IU/m<sup>2</sup> trikrát týždenne (každý druhý deň).

#### Folikulárny lymfóm

Doplnkovo k chemoterapii možno podávať podkožne interferón alfa-2b v dávke 5 miliónov IU trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 18 mesiacov. Odporúčajú sa režimy typu CHOP, ale k dispozícii sú klinické skúsenosti len s CHVP (kombinácia cyklofosfamidu, doxorubicínu, tenipozidu a prednizolónu).

#### Karcinoidný nádor

Zvyčajná dávka je 5 miliónov IU (3 až 9 miliónov IU) podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň). Pacienti s pokročilým ochorením môžu vyžadovať dennú dávku 5 miliónov IU. Liečbu treba dočasne prerušiť počas chirurgického zákroku a po ňom. Liečba môže pokračovať tak dlho, ako dlho pacient odpovedá na liečbu interferónom alfa-2b.

#### Malígnny melanóm

Ako indukčná liečba sa interferón alfa-2b podáva intravenózne v dávke 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia; vypočítaná dávka interferónu alfa-2b sa pridá do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podá sa ako 20-minútová infúzia (pozri časť 6.6). Ako udržiavacia liečba sa odporúča dávka 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne tri dni v týždni (každý druhý deň) počas 48 týždňov.

Ak sa v priebehu liečby interferónom alfa-2b vyskytnú závažné nežiaduce udalosti, najmä ak granulocyty klesnú na  $< 500/\text{mm}^3$  alebo alanínaminotransferáza/aspartátaminotransferáza (ALT/AST) stúpne na  $> 5$ -násobok hornej hranice normálu, dočasne prerušte liečbu, až pokiaľ nežiaduca udalosť neustúpi. Liečba interferónom alfa-2b sa má znovu začať s 50 % predchádzajúcej dávky. Ak intolerancia pretrváva aj po úprave dávky alebo ak granulocyty klesnú na  $< 250/\text{mm}^3$  alebo ALT/AST stúpne na  $> 10$ -násobok hornej hranice normálu, liečbu interferónom alfa-2b ukončite.

Hoci optimálna (minimálna) dávka pre plný klinický prínos nie je známa, pacienti sa musia liečiť odporúčanou dávkou, prípadne redukovanou z dôvodu toxicity, ako je vyššie opísané.

IntronA sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhávajúce srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.
- Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom.

#### *Deti a dospelávajúci*

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS)**

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby IntronA, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospelávajúcích liečených IntronA v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientmi, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelávajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým, ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavujú, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu IntronA ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

#### *Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:*

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

- Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelávajúcích so závažným psychickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:*

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre

d'alsie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

### **Populácia detí a dospievajúcich: Rast a vývin (chronická hepatitída C)**

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % detí (n = 20) napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby. Výsledná telesná výška bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky > 15 percentilov.

#### *Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad*

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospievajúcich v klinických skúšaniach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Nie sú dostupné údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospievanie.

#### *Hypersenzitívne reakcie*

Počas liečby IntronA sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

#### *Nežiaduce udalosti zahŕňajúce predĺženie koagulačných parametrov a abnormality pečene*

Stredne ťažké až ťažké nežiaduce udalosti si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby s IntronA. IntronA zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrtia u pacientov s cirhózou.

Ukončíte liečbu s IntronA u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompozíciu pečene.

Každý pacient, u ktorého počas liečby IntronA vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak prejavy a príznaky progredujú.

U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

#### *Hypotenzia*

Počas liečby IntronA alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

#### *Potreba primeranej hydratácie*

U pacientov liečených IntronA sa musí udržiavať primeraná hydratácia, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

#### *Pyrexia*

Aj keď pyrexia môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

#### *Pacienti s oslabeným zdravotným stavom*

IntronA treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

#### *Pľúcne stavy*

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie pyrexia, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie príznaky, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

#### *Očné nežiaduce príhody*

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn, serózneho odlúpenia sietnice a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby IntronA sťažuje na iné oftalmologické príznaky, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby IntronA sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby IntronA treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

#### *Otupenie, kóma a encefalopatia*

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach IntronA vyskytli kŕče.

#### *Pacienti s existujúcimi abnormalitami srdca*

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu IntronA, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby IntronA. K dispozícii nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

#### *Hypertriglyceridémia*

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

#### *Pacienti s psoriázou a sarkoidózou*

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy sa odporúča použiť IntronA u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

#### *Odmietnutie transplantátu obličky a pečene*

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

### *Autoprotilátky a autoimunitné ochorenia*

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotílátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti s prejavmi a príznakmi, ktoré zodpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a je potrebné zvážiť liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

### Súbežná chemoterapia

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania), ktorá môže ohrozovať život alebo mať fatálne následky, ako dôsledok súčasne podávaného lieku. Najčastejšie hlásené, potenciálne život ohrozujúce alebo fatálne, nežiaduce účinky zahŕňajú mukozitídu, hnačku, neutropéniu, zhoršenie funkcie obličiek a poruchy elektrolytov. Vzhľadom na riziko zvýšenej toxicity sa vyžaduje starostlivé nastavenie dávkovania IntronA a súčasne podávaných chemoterapeutík (pozri časť 4.5). Keď sa IntronA používa súbežne s hydroxyureou, frekvencia a závažnosť kožnej vaskulitídy môže byť zvýšená.

### Chronická hepatitída C

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má IntronA podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C všetci pacienti pred zaradením do štúdie podstúpili biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí overiť v aktuálnych liečebných postupoch.

#### *Monoterapia*

Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených IntronA abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s IntronA sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým IntronA mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C IntronA vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby IntronA u pacienta prejavia príznaky možnej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe IntronA pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby IntronA nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich).

#### *Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich*

Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom v kombinovanej liečbe sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby IntronA, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

#### *HCV/HIV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktátovej acidózy. Ak sa pridáva IntronA a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

#### *HCV/HBV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktívácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktívácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B; pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

#### *Poruchy zubov a ďasien*

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

#### Laboratórne vyšetrenia

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby IntronA musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať vyšetrenia v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby IntronA narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe IntronA pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú prejavy a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať nasledovné vyšetrenia funkcie pečene: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

U pacientov liečených na malígnu melanóm, je potrebné sledovať funkciu pečene, počet bielych krviniek a diferenciál týždenne počas indukčnej fázy liečby a mesačne počas udržiavacej fázy liečby.

#### Vplyv na fertilitu

Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách IntronA

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Narkotiká, hypnotiká alebo sedatíva je pri súbežnom použití s IntronA potrebné podávať s opatrnosťou.

Interakcie medzi IntronA a inými liekmi neboli doteraz úplne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní IntronA v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávku.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania) (pozri časť 4.4).

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

Klinická štúdia skúmajúca kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázala, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SPC telbivudínu). Okrem toho nebola preukázaná bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. U žien liečených humánnym leukocytovým interferónom bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

IntronA sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov.

##### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú IntronA v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. IntronA možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

##### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby ukončiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

### 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby IntronA objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa IntronA má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúšaníach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pyrexia, únava, bolesť hlavy a myalgia. Pyrexia a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

### Dospelí

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou typu C boli pacienti liečení liekom IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto skúšaníach dostávali IntronA 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 1</b> Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení IntronA samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                   | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Neznáme:                                                    | Faryngitída*, vírusová infekcia*<br>Bronchitída, sinusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída<br>Bakteriálna infekcia<br>Pneumónia <sup>§</sup> , sepsa<br>Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných HCV/HBV                                                 |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                | Leukopénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia<br>Aplastická anémia<br>Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura                                                                             |
| <b>Poruchy imunitného systému</b> <sup>§</sup><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                                      | Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy<br>Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie <sup>§</sup> |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                              | Hypotyreóza <sup>§</sup> , hypertyreóza <sup>§</sup><br>Diabetes, zhoršený diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                              | Anorexia<br>Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd<br>Hyperglykémia, hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme:           | Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita<br>Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido<br>Samovražedné myšlienky<br>Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií<br>Pomýšľanie na vraždu, zmena mentálneho stavu <sup>§</sup> , mánia, bipolárne poruchy                                                             |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme: | Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach<br>Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, ospalosť, poruchy chuti<br>Periférna neuropatia<br>Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia<br>Mononeuropatie, kóma <sup>§</sup>                                                                                                       |
| <b>Poruchy oka</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Zriedkavé:<br><br>Neznáme:                                                 | Zahmlené videnie<br>Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka<br>Sietnicové krvácanie <sup>§</sup> , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily <sup>§</sup> , neuritída očného nervu, papilloedém, strata zrakovkej ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) <sup>§</sup><br>Serózne odlúpenie sietnice |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                  | Závrat, tinitus<br>Strata sluchu, porucha sluchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b><br>Časté:<br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:               | Palpitácia, tachykardia<br>Perikarditída<br>Kardiomyopatia<br>Infarkt myokardu, srdcová ischémia<br>Kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia, arytmia                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                              | Hypertenzia<br>Periférna ischémia, hypotenzia <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:           | Dyspnoe*, kašeľ*<br>Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ<br>Pľúcne infiltráty <sup>§</sup> , pneumonitída <sup>§</sup><br>Pľúcna fibróza, pľúcna arteriálna hypertenzia <sup>#</sup>                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:            | Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia<br>Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica<br>Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien<br>Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha <sup>§</sup> , pigmentácia jazyka |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                            | Hepatomegália<br>Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                          | Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie<br>Psoriáza (nová alebo zhoršená) <sup>§</sup> , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože<br>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém                                                                                                            |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé: | Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť<br>Artritída<br>Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                          | Zvýšená frekvencia močenia<br>Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                                                       | Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menoragia, porucha menštruácie, vaginálna porucha                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                 | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, malátnosť<br>Bolesť v mieste podania injekcie<br>Nekróza v mieste podania injekcie, edém tváre                                                                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                                                         | Pokles telesnej hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom IntronA

§ Pozri časť 4.4

# Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o pľúcnej arteriálnej hypertenzii

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom IntronA.

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri hepatitíde C, sú reprezentatívne aj pre tie, ktoré boli hlásené, keď sa IntronA podával v iných indikáciách, s niektorými očakávanými, od dávky závislými, nárastmi incidencie. Napríklad v štúdií s pacientmi s melanómom s adjuvantnou vysokodávkovou liečbou IntronA, bola incidencia únavy, pyrexie, myalgie, neutropénie/anémie, anorexie, nauzey a vracania, hnačky, zimnice, „flu-like“ príznakov, depresie, alopécie, zmenenej chuti a závratu vyššia ako v štúdiách s hepatitídou C. Závažnosť tiež vzrástla s vysokodávkovou liečbou (WHO stupeň 3

u 66 % pacientov a 4 u 14 % pacientov) oproti miernej až stredne závažnej obvykle spojenej s nižšími dávkami. Nežiaduce účinky boli obvykle zvládnuté úpravou dávky.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek, pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalickéj fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Hlásila sa stredne ťažká a zvyčajne vratná pancytopenia. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých osôb s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

#### Populácia detí a dospelých

##### *Chronická hepatitída C - Kombinovaná liečba s ribavirínom*

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospelých (vo veku od 3 do 16 rokov) ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospelých podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku na 44 percentilov, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná základná výška (48 percentilov). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Počas až do 48 týždňov trvajúcej kombinovanej liečby s IntronA a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až na koniec dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelí pacienti pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste podania injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospelých, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní s deťmi a dospelými. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 2</b> Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas klinických skúšaní s detskými a dospelými pacientmi, liečenými IntronA v kombinácii s ribavirínom |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                                      | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                                     | Vírusová infekcia, faryngitída<br>Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída                                                                                             |
| <b>Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b><br>Časté:                                                                        | Novotvary (nešpecifikované)                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                   | Anémia, neutropénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                          | Hypotyreóza <sup>§</sup><br>Hypertyreóza <sup>§</sup> , virilizmus                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                          | Anorexia<br>Hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                         | Depresia, emocionálna labilita, nespavosť<br>Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, nemesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                 | Bolesť hlavy, závrat<br>Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, ospalosť                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy oka</b><br>Časté:                                                                                                                                           | Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:                                                                                                                                          | Návaly horúčavy, bledosť                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Časté:                                                                                                       | Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                   | Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha<br>Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofágový reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:                                                                                                                        | Abnormálna funkcia pečene                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                | Alopécia, vyrážka<br>Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, poruchy kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie                                                  |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté: | Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:                                | Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                         | <u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy<br><u>Muži</u> : bolesť semenníkov                                                                                                                                        |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:   | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , malátnosť, podráždenosť<br>Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste podania injekcie |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                           | Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                |
| <b>Úrazy, otravy</b><br>Časté:                                                    | Lacerácia kože                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>§</sup> Pozri časť 4.4

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

IntronA je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita IntronA sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá  $2,6 \times 10^8$  IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti

rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupinou malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000 daltonov. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. IntronA bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

#### Chronická hepatitída B

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazuje, že liečba môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatítidou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

#### Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častosť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častosť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatítidou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť IntronA podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml),

biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

IntronA bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3-krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasný podávanie IntronA s ribavirínom zvýšilo účinnosť IntronA aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi IntronA + ribavirín v porovnaní s monoterapiou IntronA je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej liečby liekmi IntronA + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali IntronA v kombinácii s ribavirínom a dostali  $\geq 80$  % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali  $< 80$  % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdií C/I98-580).

| <b>Tabuľka 3</b> Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi IntronA + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom |                                        |                                          |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| HCV genotyp                                                                                                                                | <b>I</b><br>N = 503<br>C95-132/I95-143 | <b>I/R</b><br>N = 505<br>C95-132/I95-143 | <b>I/R</b><br>N = 505<br>C/I98-580 |
| <b>Všetky genotypy</b>                                                                                                                     | <b>16 %</b>                            | <b>41 %</b>                              | <b>47 %</b>                        |
| <b>Genotyp 1</b>                                                                                                                           | 9 %                                    | 29 %                                     | 33 %                               |
| Genotyp 1<br>$\leq 2$ milióny kópií/ml                                                                                                     | 25 %                                   | 33 %                                     | 45 %                               |
| Genotyp 1<br>$> 2$ milióny kópií/ml                                                                                                        | 3 %                                    | 27 %                                     | 29 %                               |
| <b>Genotyp 2/3</b>                                                                                                                         | 31 %                                   | 65 %                                     | 79 %                               |

I IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne)

I/R IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

#### *Pacienti s koinfekciou HCV/HIV*

U pacientov s koinfekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí používali IntronA plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5  $\mu$ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny používajúcej IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný

interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

| <b>Tabuľka 4</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní IntronA v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov koinfikovaných HCV/HIV |                                                                       |                                          |                        |                                                                                                              |                                                             |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                           | <b>Štúdia 1<sup>1</sup></b>                                           |                                          |                        | <b>Štúdia 2<sup>2</sup></b>                                                                                  |                                                             |                        |
|                                                                                                                                                                                                                           | pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg) | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg) | hodnota p <sup>a</sup> | pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 <sup>c</sup> µg/týždeň) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | hodnota p <sup>b</sup> |
| Všetci                                                                                                                                                                                                                    | 27 % (56/205)                                                         | 20 % (41/205)                            | 0,047                  | 44 % (23/52)                                                                                                 | 21 % (9/43)                                                 | 0,017                  |
| Genotyp 1, 4                                                                                                                                                                                                              | 17 % (21/125)                                                         | 6 % (8/129)                              | 0,006                  | 38 % (12/32)                                                                                                 | 7 % (2/27)                                                  | 0,007                  |
| Genotyp 2, 3                                                                                                                                                                                                              | 44 % (35/80)                                                          | 43 % (33/76)                             | 0,88                   | 53 % (10/19)                                                                                                 | 47 % (7/15)                                                 | 0,730                  |

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel-Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: osoby < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a osoby ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre pacientov > 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.

#### *Pacienti s relapsom*

Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou IntronA alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k IntronA zvýšilo až desaťnásobne účinnosť IntronA použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

#### *Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby*

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 462 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

### Chronická hepatitída C v populácii detí a dospelých

U detí a dospelých boli vykonané tri klinické skúšania; dve so štandardným interferénom a ribavirínom a jedno s pegylovaným interferénom a ribavirínom. Pacienti, ktorí dostávali IntronA a ribavirín, mali nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí dostávali pegylovaný interferón alfa-2b a ribavirín.

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelých podobné ako u dospelých. Pretože z týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

| <b>Tabuľka 5</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelých |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           | <b>IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne<br/>+<br/>ribavirín 15 mg/kg/deň</b> |
| Celková odpoveď <sup>a</sup> (n = 118)                                                    | 54 (46 %)*                                                                          |
| Genotyp 1 (n = 92)                                                                        | 33 (36 %)*                                                                          |
| Genotyp 2/3/4 (n = 26)                                                                    | 21 (81 %)*                                                                          |

\*Počet (%) pacientov

<sup>a</sup>Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

### *Údaje o dlhodobej účinnosti*

Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrických skúšaniach so štandardným interferénom. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferénom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferénom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplanov-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferénom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve. SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferénom alfa-2b s ribavirínom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu s následným ústupom hepatálnej infekcie a klinickým „vyliečením“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

Výsledky z klinického skúšania vykonanom s pegylovaným interferónom alfa-2b a ribavirínom

V multicentrickom skúšaní boli deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA liečení peginterferónom alfa-2b v dávke 60 µg/m<sup>2</sup> raz týždenne a ribavirínom v dávke 15 mg/kg na deň počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie peginterferónu alfa-2b a ribavirínu (pozri SPC peginterferónu alfa-2b a ribavirínu, časť 4.4). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 6**.

| <b>Tabuľka 6</b> Stupne pretrvávajúcej virologickej odpovede (n <sup>a,b</sup> (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
| n = 107                                                                                                                                                                      |                   |                   |
|                                                                                                                                                                              | <b>24 týždňov</b> | <b>48 týždňov</b> |
| Všetky genotypy                                                                                                                                                              | 26/27 (96 %)      | 44/80 (55 %)      |
| Genotyp 1                                                                                                                                                                    | -                 | 38/72 (53 %)      |
| Genotyp 2                                                                                                                                                                    | 14/15 (93 %)      |                   |
| Genotyp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                       | 12/12 (100 %)     | 2/3 (67 %)        |
| Genotyp 4                                                                                                                                                                    | -                 | 4/5 (80 %)        |

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika IntronA sa študovala u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C<sub>max</sub> sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnym a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali IntronA v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli obvykle spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

### Populácia detí a dospievajúcich

Farmakokinetické vlastnosti injekcií IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 7**.

Farmakokinetika IntronA a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

**Tabuľka 7** Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatítidou C

| Parameter                 | Ribavirín<br>15 mg/kg/deň rozdelený<br>do 2 dielčích dávok<br>(n = 17) | IntronA<br>3 MIU/m <sup>2</sup> 3-krát týždenne<br>(n = 54) |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| T <sub>max</sub> (hod)    | 1,9 (83)                                                               | 5,9 (36)                                                    |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)  | 3 275 (25)                                                             | 51 (48)                                                     |
| AUC*                      | 29 774 (26)                                                            | 622 (48)                                                    |
| Zdanlivý klírens l/hod/kg | 0,27 (27)                                                              | Nerobený                                                    |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC<sub>0-24</sub>(IU.hod/ml) pre IntronA

#### *Prestup do seminálnej tekutiny*

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druhovo špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b počas doby až do troch mesiacov nepreukázalo žiadnu toxicitu u myší, potkanov a králikov. Denné dávkovanie 20 x 10<sup>6</sup> IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10<sup>6</sup> IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>. Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

#### IntronA s ribavirínom

Nevykonali sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (ak sa IntronA podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SPC lieku Rebetol).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydrogenfosforečnan sodný bezvodý  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
dihydrát edetanu disodného  
chlorid sodný  
metakrezol  
polysorbát 80  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibility**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

18 mesiacov.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajú sa v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie lieku, pozri časť 6.3.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

0,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 3 MIU) obsiahnutého v jednodávkovej injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).

IntronA sa dodáva ako:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 1 1 ml injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 6 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

IntronA injekčný alebo infúzny roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z injekčnej liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (pozri „Ako si sám podať IntronA“).

Príprava IntronA na intravenóznú infúziu: Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte, či IntronA, injekčný alebo infúzny roztok, neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 5 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 0,5 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Chronická hepatitída B

Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s prídruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť DNA vírusu hepatitídy B (HBV-DNA) a antigénu hepatitídy B (HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

#### Chronická hepatitída C

Pred začatím liečby s liekom IntronA sa majú zvážiť výsledky z klinických skúšaní porovnávajúcich IntronA s pegylovaným interferónom (pozri časť 5.1).

#### *Dospelí pacienti*

IntronA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu vírusovú RNA pre hepatitídu C (HCV-RNA) (pozri časť 4.4).

Najlepším spôsobom ako použiť IntronA v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci*

IntronA je indikovaný, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívne na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.

Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

#### Vlasatobunková leukémia

Liečba pacientov s vlasatobunkovou leukémiou.

#### Chronická myeloidná leukémia

##### *Monoterapia*

Liečba dospelých pacientov s chromozómom Philadelphia alebo s chronickou myeloidnou leukémiou s pozitívnou translokáciou bcr/abl.

Klinické skúsenosti ukazujú, že u väčšiny liečených pacientov možno dosiahnuť veľkú/malú hematologickú a cytogenetickú odozvu. Veľká cytogenetická odozva je definovaná ako < 34 % Ph+ leukemických buniek v kostnej dreni, zatiaľ čo malá odozva je  $\geq 34\%$ , ale < 90 % Ph+ buniek v dreni.

#### Kombinovaná liečba

Kombinácia interferónu alfa-2b a cytarabínu (Ara-C), podávaná počas prvých 12 mesiacov liečby, preukázala, v porovnaní s monoterapiou interferénom alfa-2b, signifikantné zvýšenie výskytu veľkej cytogenetickej odozvy a signifikantné predĺženie celkového prežívania po troch rokoch.

#### Mnohopočetný myelóm

Ako udržiavacia liečba u pacientov, ktorí po počiatočnej indukčnej chemoterapii dosiahli objektívnu remisiu (viac ako 50 %-nú redukciu myelómového proteínu).

Súčasný klinický skúsenosti ukazujú, že udržiavacia liečba interferénom alfa-2b predlžuje fázu stabilizácie; avšak vplyv na celkové prežívanie nebol presvedčivo preukázaný.

#### Folikulárny lymfóm

Liečba folikulárneho lymfómu s vysokou záťažou nádorom ako doplnok k vhodnej kombinácii indukčnej chemoterapie typu CHOP. Vysoké zaťaženie nádorom je definované ako také, ktoré spĺňa najmenej jedno z nasledovného: objemná nádorová hmota ( $> 7$  cm), výskyt v troch alebo viacerých uzlových miestach (každé  $> 3$  cm), systémové príznaky (úbytok hmotnosti  $> 10\%$ , pyrexia  $> 38^\circ\text{C}$  trvajúca viac ako 8 dní alebo nočné potenie), zväčšenie sleziny pod pupok, syndróm obštrukcie alebo kompresie veľkého orgánu, orbitálne alebo epidurálne postihnutie, serózna efúzia alebo leukémia.

#### Karcinoidný nádor

Liečba karcinoidných nádorov s metastázami v lymfatických uzlinách alebo v pečeni a s „karcinoidným syndrómom“.

#### Malígny melanóm

Ako adjuvantná liečba u pacientov, ktorí sú po chirurgickom zákroku bez ochorenia, ale majú vysoké riziko systémovej recidívy, napr. pacienti s primárnym alebo recidivujúcim postihnutím (klinickým alebo patologickým) lymfatických uzlín.

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Má sa vybrať primeraná dávkovacia forma a sila.

Ak sa v priebehu liečby IntronA pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávky vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončíte liečbu IntronA. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

#### Chronická hepatitída B

Odporúčaná dávka je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocyty  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liečba sa musí ukončiť v prípade závažnej leukopénie ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), závažnej neutropénie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) alebo závažnej trombocytopenie ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu IntronA.

## Chronická hepatitída C

### *Dospelí*

IntronA sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom.

### *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci*

IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> sa podáva subkutánne 3-krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami alebo perorálnym roztokom ribavirínu, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávky pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia < 47 kg alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku ribavirín perorálny roztok.)

### *Pacienti s recidívou (dospelí)*

IntronA sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

### *Dosiaľ neliečení pacienti (dospelí)*

Účinnosť IntronA sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. IntronA sa musí podávať samostatne, predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

#### **- IntronA v kombinácii s ribavirínom**

Na základe výsledkov klinických skúšaní, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek > 40 rokov, mužské pohlavie, mostiková fibróza).

Počas klinických skúšaní pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

#### **- Samotný IntronA**

Optimálne trvanie liečby samotným IntronA nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným IntronA aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

### *Dosiaľ neliečení pacienti (deti a dospievajúci)*

Účinnosť a bezpečnosť IntronA v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí mali chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

#### **Dĺžka liečby u detí a dospievajúcich**

- **Genotyp 1:** Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Preto sa odporúča, aby deti a dospievajúci pacienti, ktorí dostávajú kombináciu IntronA/ribavirín, ukončili liečbu, ak v

12. týždni ich HCV-RNA poklesne o  $< 2 \log_{10}$  v porovnaní s hodnotou pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.

- Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

#### Vlasatobunková leukémia

Odporúčaná dávka je 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň), tak u pacientov po splenektómii, ako aj bez splenektómie. U väčšiny pacientov s vlasatobunkovou leukémiou sa v priebehu jedného až dvoch mesiacov liečby IntronA dostaví normalizácia jedného alebo viacerých hematologických parametrov. Zlepšenie všetkých troch hematologických parametrov (počet granulocytov, počet krvných doštičiek a hladina hemoglobínu) môže vyžadovať šesť a viac mesiacov liečby. Tento dávkovací režim sa musí zachovať, pokiaľ choroba rýchlo neprogreduje alebo pokiaľ sa neprejaví závažná intolerancia.

#### Chronická myeloidná leukémia

Odporúčaná dávka IntronA je 4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná denne podkožne. U niektorých pacientov sa ukázala byť prospešnou liečba IntronA 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných denne podkožne spolu s cytarabínom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> podávaným denne podkožne 10 dní za mesiac (do maximálnej dennej dávky 40 mg). Keď je počet bielych krviniek pod kontrolou, podávajte maximálne tolerovanú dávku IntronA (4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne), aby sa udržala hematologická remisia.

Ak sa nedosiahla aspoň čiastočná hematologická remisia alebo klinicky zmysluplná cytoredukcia, liečbu IntronA treba ukončiť po 8 až 12 týždňoch.

#### Mnohopočetný myelóm

##### *Udržiavacia liečba*

U pacientov, ktorí sú po počiatočnej indukčnej chemoterapii vo fáze stabilizácie ochorenia (viac ako 50 %-ná redukcia myelómového proteínu), možno podávať interferón alfa-2b v monoterapii podkožne v dávke 3 milióny IU/m<sup>2</sup> trikrát týždenne (každý druhý deň).

#### Folikulárny lymfóm

Doplnkovo k chemoterapii možno podávať podkožne interferón alfa-2b v dávke 5 miliónov IU trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 18 mesiacov. Odporúčajú sa režimy typu CHOP, ale k dispozícii sú klinické skúsenosti len s CHVP (kombinácia cyklofosfamidu, doxorubicínu, tenipozidu a prednizolónu).

#### Karcinoidný nádor

Zvyčajná dávka je 5 miliónov IU (3 až 9 miliónov IU) podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň). Pacienti s pokročilým ochorením môžu vyžadovať dennú dávku 5 miliónov IU. Liečbu treba dočasne prerušiť počas chirurgického zákroku a po ňom. Liečba môže pokračovať tak dlho, ako dlho pacient odpovedá na liečbu interferónom alfa-2b.

#### Malígnny melanóm

Ako indukčná liečba sa interferón alfa-2b podáva intravenózne v dávke 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia; vypočítaná dávka interferónu alfa-2b sa pridá do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podá sa ako 20-minútová infúzia (pozri časť 6.6). Ako udržiavacia liečba sa odporúča dávka 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne tri dni v týždni (každý druhý deň) počas 48 týždňov.

Ak sa v priebehu liečby interferónom alfa-2b vyskytnú závažné nežiaduce udalosti, najmä ak granulocyty klesnú na  $< 500/\text{mm}^3$  alebo alanínaminotransferáza/aspartátaminotransferáza (ALT/AST) stúpne na  $> 5$ -násobok hornej hranice normálu, dočasne prerušte liečbu, až pokiaľ nežiaduca udalosť neustúpi. Liečba interferónom alfa-2b sa má znovu začať s 50 % predchádzajúcej dávky. Ak intolerancia pretrváva aj po úprave dávky alebo ak granulocyty klesnú na  $< 250/\text{mm}^3$  alebo ALT/AST stúpne na  $> 10$ -násobok hornej hranice normálu, liečbu interferónom alfa-2b ukončíte.

Hoci optimálna (minimálna) dávka pre plný klinický prínos nie je známa, pacienti sa musia liečiť odporúčanou dávkou, prípadne redukovanou z dôvodu toxicity, ako je vyššie opísané.

IntronA sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhávanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.
- Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom.

#### *Deti a dospelávajúci*

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS)**

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby IntronA, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospelávajúcích liečených IntronA v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientmi, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelávajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým, ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavujú, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu IntronA ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

#### *Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:*

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

- Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelávajúcích so závažným psychickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:*

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre

d'alsie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

### **Populácia detí a dospievajúcich: Rast a vývin (chronická hepatitída C)**

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % detí (n = 20) napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby. Výsledná telesná výška bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky > 15 percentilov.

#### *Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad*

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospievajúcich v klinických skúšaniach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Nie sú dostupné údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospievanie.

#### *Hypersenzitívne reakcie*

Počas liečby IntronA sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončite liečbu a nasad'te príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

#### *Nežiaduce udalosti zahŕňajúce predĺženie koagulačných parametrov a abnormality pečene*

Stredne ťažké až ťažké nežiaduce udalosti si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby s IntronA. IntronA zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrtia u pacientov s cirhózou.

Ukončite liečbu s IntronA u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompozíciu pečene.

Každý pacient, u ktorého počas liečby IntronA vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak prejavy a príznaky progredujú.

U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

#### *Hypotenzia*

Počas liečby IntronA alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

#### *Potreba primeranej hydratácie*

U pacientov liečených IntronA sa musí udržiavať primeraná hydratácia, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

#### *Pyrexia*

Aj keď pyrexia môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

#### *Pacienti s oslabeným zdravotným stavom*

IntronA treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

#### *Pľúcne stavy*

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie pyrexia, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie príznaky, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

#### *Očné nežiaduce príhody*

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn, serózneho odlúpenia sietnice a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby IntronA sťažuje na iné oftalmologické príznaky, musí bezodkladne absolvovať kompletne očné vyšetrenie. Počas liečby IntronA sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby IntronA treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

#### *Otupenie, kóma a encefalopatia*

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach IntronA vyskytli kŕče.

#### *Pacienti s existujúcimi abnormalitami srdca*

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu IntronA, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby IntronA. K dispozícii nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

#### *Hypertriglyceridémia*

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

#### *Pacienti s psoriázou a sarkoidózou*

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy sa odporúča použiť IntronA u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

#### *Odmietnutie transplantátu obličky a pečene*

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

### *Autoprotilátky a autoimunitné ochorenia*

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotílátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti s prejavmi a príznakmi, ktoré zodpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a je potrebné zvážiť liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

### Súbežná chemoterapia

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania), ktorá môže ohrozovať život alebo mať fatálne následky, ako dôsledok súčasne podávaného lieku. Najčastejšie hlásené, potenciálne život ohrozujúce alebo fatálne, nežiaduce účinky zahŕňajú mukozitídu, hnačku, neutropéniu, zhoršenie funkcie obličiek a poruchy elektrolytov. Vzhľadom na riziko zvýšenej toxicity sa vyžaduje starostlivé nastavenie dávkovania IntronA a súčasne podávaných chemoterapeutík (pozri časť 4.5). Keď sa IntronA používa súbežne s hydroxyureou, frekvencia a závažnosť kožnej vaskulitídy môže byť zvýšená.

### Chronická hepatitída C

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má IntronA podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C všetci pacienti pred zaradením do štúdie podstúpili biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí overiť v aktuálnych liečebných postupoch.

#### *Monoterapia*

Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených IntronA abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s IntronA sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým IntronA mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C IntronA vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby IntronA u pacienta prejaví príznaky možnej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe IntronA pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby IntronA nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich).

#### *Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich*

Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom v kombinovanej liečbe sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby IntronA, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné. Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

### *HCV/HIV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktátovej acidózy. Ak sa pridáva IntronA a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

### *HCV/HBV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktívácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktívácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B; pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

### *Poruchy zubov a ďasien*

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

### Laboratórne vyšetrenia

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby IntronA musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať vyšetrenia v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby IntronA narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe IntronA pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú prejavy a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtýždňových intervaloch vyhodnocovať nasledovné vyšetrenia funkcie pečene: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

U pacientov liečených na malígnu melanóm, je potrebné sledovať funkciu pečene, počet bielych krviniek a diferenciál týždenne počas indukčnej fázy liečby a mesačne počas udržiavacej fázy liečby.

### Vplyv na fertilitu

Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

### Dôležité informácie o niektorých zložkách IntronA

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Narkotiká, hypnotiká alebo sedatíva je pri súbežnom použití s IntronA potrebné podávať s opatrnosťou.

Interakcie medzi IntronA a inými liekmi neboli doteraz úplne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní IntronA v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávku.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania) (pozri časť 4.4).

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

Klinická štúdia skúmajúca kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázala, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SPC telbivudínu). Okrem toho nebola preukázaná bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. U žien liečených humánnym leukocytovým interferónom bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

IntronA sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov.

##### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú IntronA v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. IntronA možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

##### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby ukončiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

### 4.7 Ovplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby IntronA objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

### 4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa IntronA má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúšaníach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pyrexia, únava, bolesť hlavy a myalgia. Pyrexia a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

### Dospelí

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou typu C boli pacienti liečení liekom IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto skúšaníach dostávali IntronA 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 1</b> Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení IntronA samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                   | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Neznáme:                                                    | Faryngitída*, vírusová infekcia*<br>Bronchitída, sinusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída<br>Bakteriálna infekcia<br>Pneumónia <sup>§</sup> , sepsa<br>Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných HCV/HBV                                                 |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                | Leukopénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia<br>Aplastická anémia<br>Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura                                                                             |
| <b>Poruchy imunitného systému</b> <sup>§</sup><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                                      | Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy<br>Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie <sup>§</sup> |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                              | Hypotyreóza <sup>§</sup> , hypertyreóza <sup>§</sup><br>Diabetes, zhoršený diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                              | Anorexia<br>Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd<br>Hyperglykémia, hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme:           | Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita<br>Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido<br>Samovražedné myšlienky<br>Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií<br>Pomýšľanie na vraždu, zmena mentálneho stavu <sup>§</sup> , mánia, bipolárne poruchy                                                             |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme: | Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach<br>Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, ospalosť, poruchy chuti<br>Periférna neuropatia<br>Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia<br>Mononeuropatie, kóma <sup>§</sup>                                                                                                       |
| <b>Poruchy oka</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Zriedkavé:<br><br>Neznáme:                                                 | Zahmlené videnie<br>Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka<br>Sietnicové krvácanie <sup>§</sup> , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily <sup>§</sup> , neuritída očného nervu, papilloedém, strata zrakovkej ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) <sup>§</sup><br>Serózne odlúpenie sietnice |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                  | Závrat, tinitus<br>Strata sluchu, porucha sluchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b><br>Časté:<br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:               | Palpitácia, tachykardia<br>Perikarditída<br>Kardiomyopatia<br>Infarkt myokardu, srdcová ischémia<br>Kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia, arytmia                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                              | Hypertenzia<br>Periférna ischémia, hypotenzia <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:           | Dyspnoe*, kašeľ*<br>Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ<br>Pľúcne infiltráty <sup>§</sup> , pneumonitída <sup>§</sup><br>Pľúcna fibróza, pľúcna arteriálna hypertenzia <sup>#</sup>                                                                                                                                                                              |

|                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:            | Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia<br>Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica<br>Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien<br>Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha §, pigmentácia jazyka |
| <b>Poruchy pečene a žlčových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                            | Hepatomegália<br>Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                          | Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie<br>Psoriáza (nová alebo zhoršená)§, makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože<br>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém                                                                                                             |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé: | Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť<br>Artritída<br>Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                          | Zvýšená frekvencia močenia<br>Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                                                       | Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                 | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, pyrexia§, príznaky podobné chrípke§, asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, malátnosť<br>Bolesť v mieste podania injekcie<br>Nekróza v mieste podania injekcie, edém tváre                                                                                                       |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                                                         | Pokles telesnej hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

\* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom IntronA

§ Pozri časť 4.4

# Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o pľúcnej arteriálnej hypertenzii

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom IntronA.

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri hepatitíde C, sú reprezentatívne aj pre tie, ktoré boli hlásené, keď sa IntronA podával v iných indikáciách, s niektorými očakávanými, od dávky závislými, nárastmi incidencie. Napríklad v štúdií s pacientmi s melanómom s adjuvantnou vysokodávkovou liečbou IntronA, bola incidencia únavy, pyrexie, myalgie, neutropénie/anémie, anorexie, nauzey a vracania, hnačky, zimnice, „flu-like“ príznakov, depresie, alopécie, zmenenej chuti a závratu vyššia ako v štúdiách s hepatitídou C. Závažnosť tiež vzrástla s vysokodávkovou liečbou (WHO stupeň 3

u 66 % pacientov a 4 u 14 % pacientov) oproti miernej až stredne závažnej obvykle spojennej s nižšími dávkami. Nežiaduce účinky boli obvykle zvládnuté úpravou dávky.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek, pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalickéj fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Hlásila sa stredne ťažká a zvyčajne vratná pancytopenia. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých osôb s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

#### Populácia detí a dospelých

##### *Chronická hepatitída C - Kombinovaná liečba s ribavirínom*

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospelých (vo veku od 3 do 16 rokov) ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospelých podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku na 44 percentilov, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná základná výška (48 percentilov). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Počas až do 48 týždňov trvajúcej kombinovanej liečby s IntronA a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až na koniec dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelí pacienti pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste podania injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospelých, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní s deťmi a dospelými. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 2</b> Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas klinických skúšaní s detskými a dospelými pacientmi, liečenými IntronA v kombinácii s ribavirínom |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                                      | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                                     | Vírusová infekcia, faryngitída<br>Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída                                                                                             |
| <b>Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b><br>Časté:                                                                        | Novotvary (nešpecifikované)                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                   | Anémia, neutropénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                          | Hypotyreóza <sup>§</sup><br>Hypertyreóza <sup>§</sup> , virilizmus                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                          | Anorexia<br>Hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                         | Depresia, emocionálna labilita, nespavosť<br>Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, nemesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                 | Bolesť hlavy, závrat<br>Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, ospalosť                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy oka</b><br>Časté:                                                                                                                                           | Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:                                                                                                                                          | Návaly horúčavy, bledosť                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Časté:                                                                                                       | Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                   | Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha<br>Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofágový reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:                                                                                                                        | Abnormálna funkcia pečene                                                                                                                                                                                                                                                                 |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                | Alopécia, vyrážka<br>Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, poruchy kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie                                                  |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté: | Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:                                | Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                         | <u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy<br><u>Muži</u> : bolesť semenníkov                                                                                                                                        |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:   | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , malátnosť, podráždenosť<br>Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste podania injekcie |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                           | Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                |
| <b>Úrazy, otravy</b><br>Časté:                                                    | Lacerácia kože                                                                                                                                                                                                                                    |

<sup>§</sup> Pozri časť 4.4

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

IntronA je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita IntronA sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá  $2,6 \times 10^8$  IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti

rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupinou malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000 daltonov. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. IntronA bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

#### Chronická hepatitída B

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazuje, že liečba môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidity a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatítidou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

#### Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častosť pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častosť pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatítidou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť IntronA podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatitídu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml),

biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

IntronA bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3-krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasný podávanie IntronA s ribavirínom zvýšilo účinnosť IntronA aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častosť odpovede. Zvýšená častosť odpovede na kombinovanú liečbu liekmi IntronA + ribavirín v porovnaní s monoterapiou IntronA je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej liečby liekmi IntronA + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali IntronA v kombinácii s ribavirínom a dostali  $\geq 80$  % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali  $< 80$  % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdií C/I98-580).

| <b>Tabuľka 3</b> Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi IntronA + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom |                                          |                                            |                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>HCV genotyp</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>Všetky genotypy</b>                                                                                                                     | <b>16 %</b>                              | <b>41 %</b>                                | <b>47 %</b>                          |
| <b>Genotyp 1</b>                                                                                                                           | 9 %                                      | 29 %                                       | 33 %                                 |
| Genotyp 1<br>$\leq 2$ milióny kópií/ml                                                                                                     | 25 %                                     | 33 %                                       | 45 %                                 |
| Genotyp 1<br>$> 2$ milióny kópií/ml                                                                                                        | 3 %                                      | 27 %                                       | 29 %                                 |
| <b>Genotyp 2/3</b>                                                                                                                         | 31 %                                     | 65 %                                       | 79 %                                 |

I IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne)

I/R IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

#### *Pacienti s koinfekciou HCV/HIV*

U pacientov s koinfekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí používali IntronA plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC; P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5  $\mu$ g/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny používajúcej IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný

interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

| <b>Tabuľka 4</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní IntronA v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov koinfikovaných HCV/HIV |                                                                       |                                          |                        |                                                                                                              |                                                             |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                           | <b>Štúdia 1<sup>1</sup></b>                                           |                                          |                        | <b>Štúdia 2<sup>2</sup></b>                                                                                  |                                                             |                        |
|                                                                                                                                                                                                                           | pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg) | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg) | hodnota p <sup>a</sup> | pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 <sup>c</sup> µg/týždeň) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | hodnota p <sup>b</sup> |
| Všetci                                                                                                                                                                                                                    | 27 % (56/205)                                                         | 20 % (41/205)                            | 0,047                  | 44 % (23/52)                                                                                                 | 21 % (9/43)                                                 | 0,017                  |
| Genotyp 1, 4                                                                                                                                                                                                              | 17 % (21/125)                                                         | 6 % (8/129)                              | 0,006                  | 38 % (12/32)                                                                                                 | 7 % (2/27)                                                  | 0,007                  |
| Genotyp 2, 3                                                                                                                                                                                                              | 44 % (35/80)                                                          | 43 % (33/76)                             | 0,88                   | 53 % (10/19)                                                                                                 | 47 % (7/15)                                                 | 0,730                  |

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: osoby < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a osoby ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre pacientov > 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.

#### *Pacienti s relapsom*

Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou IntronA alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov prídanie ribavirínu k IntronA zvýšilo až desaťnásobne účinnosť IntronA použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

#### *Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby*

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 462 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

### Chronická hepatitída C v populácii detí a dospelých

U detí a dospelých boli vykonané tri klinické skúšania; dve so štandardným interferénom a ribavirínom a jedno s pegylovaným interferénom a ribavirínom. Pacienti, ktorí dostávali IntronA a ribavirín, mali nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí dostávali pegylovaný interferón alfa-2b a ribavirín.

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelých podobné ako u dospelých. Pretože z týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

| <b>Tabuľka 5</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelých |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           | <b>IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne<br/>+<br/>ribavirín 15 mg/kg/deň</b> |
| Celková odpoveď <sup>a</sup> (n = 118)                                                    | 54 (46 %)*                                                                          |
| Genotyp 1 (n = 92)                                                                        | 33 (36 %)*                                                                          |
| Genotyp 2/3/4 (n = 26)                                                                    | 21 (81 %)*                                                                          |

\*Počet (%) pacientov

<sup>a</sup>Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

#### *Údaje o dlhodobej účinnosti*

Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrických skúšaniach so štandardným interferénom. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferénom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferénom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplanov-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferénom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve. SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferénom alfa-2b s ribavirínom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu s následným ústupom hepatálnej infekcie a klinickým „vyličením“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

#### *Výsledky z klinického skúšania vykonanom s pegylovaným interferénom alfa-2b a ribavirínom*

V multicentrickom skúšaní boli deti a dospelí vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA liečení peginterferénom alfa-2b v dávke

60 µg/m<sup>2</sup> raz týždenne a ribavirínom v dávke 15 mg/kg na deň počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie peginterferónu alfa-2b a ribavirínu (pozri SPC peginterferónu alfa-2b a ribavirínu, časť 4.4). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 6**.

| <b>Tabuľka 6</b> Stupne pretrvávajúcej virologickej odpovede (na,b (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby<br>n = 107 |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                             | <b>24 týždňov</b> | <b>48 týždňov</b> |
| Všetky genotypy                                                                                                                                                             | 26/27 (96 %)      | 44/80 (55 %)      |
| Genotyp 1                                                                                                                                                                   | -                 | 38/72 (53 %)      |
| Genotyp 2                                                                                                                                                                   | 14/15 (93 %)      |                   |
| Genotyp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                      | 12/12 (100 %)     | 2/3 (67 %)        |
| Genotyp 4                                                                                                                                                                   | -                 | 4/5 (80 %)        |

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika IntronA sa študovala u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C<sub>max</sub> sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnym a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Počas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali IntronA v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli obvykle spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

### Populácia detí a dospievajúcich

Farmakokinetické vlastnosti injekcií IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 7**.

Farmakokinetika IntronA a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospievajúcich podobná.

|                  |                                                                                                                                                  |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tabuľka 7</b> | Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospievajúcim s chronickou hepatitídou C |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Parameter                 | Ribavirín<br>15 mg/kg/deň rozdelený<br>do 2 dielčích dávok<br>(n = 17) | IntronA<br>3 MIU/m <sup>2</sup> 3-krát týždenne<br>(n = 54) |
|---------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| T <sub>max</sub> (hod)    | 1,9 (83)                                                               | 5,9 (36)                                                    |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)  | 3 275 (25)                                                             | 51 (48)                                                     |
| AUC*                      | 29 774 (26)                                                            | 622 (48)                                                    |
| Zdanlivý klírens l/hod/kg | 0,27 (27)                                                              | Nerobený                                                    |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC<sub>0-24</sub>(IU.hod/ml) pre IntronA

#### *Prestup do seminálnej tekutiny*

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druho špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b počas doby až do troch mesiacov nepreukázalo žiadnu toxicitu u myši, potkanov a králikov. Denné dávkovanie 20 x 10<sup>6</sup> IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10<sup>6</sup> IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>. Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

#### IntronA s ribavirínom

Nevykonali sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (ak sa IntronA podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SPC lieku Rebetol).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný bezvodý  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
dihydrát edetanu disodného  
chlorid sodný  
metakrezol  
polysorbát 80

voda na injekcie

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

## 6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 5 MIU) obsiahnutého v jednodávkovej injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).

IntronA sa dodáva ako:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 1 1 ml injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 6 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

IntronA injekčný alebo infúzny roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z injekčnej liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (pozri „Ako si sám podať IntronA“).

Príprava IntronA na intravenóznú infúziu: Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte, či IntronA, injekčný alebo infúzny roztok, neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 10 miliónov IU/ml injekčný alebo infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 10 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 1 ml roztoku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok.  
Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Chronická hepatitída B

Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s prídruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť DNA vírusu hepatitídy B (HBV-DNA) a antigénu hepatitídy B (HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

#### Chronická hepatitída C

Pred začatím liečby s liekom IntronA sa majú zvážiť výsledky z klinických skúšaní porovnávajúcich IntronA s pegylovaným interferénom (pozri časť 5.1).

#### *Dospelí pacienti*

IntronA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu vírusovú RNA pre hepatitídu C (HCV-RNA) (pozri časť 4.4).

Najlepším spôsobom ako použiť IntronA v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci*

IntronA je indikovaný, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívne na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.

Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

#### Vlasatobunková leukémia

Liečba pacientov s vlasatobunkovou leukémiou.

### Chronická myeloidná leukémia

#### *Monoterapia*

Liečba dospelých pacientov s chromozómom Philadelphia alebo s chronickou myeloidnou leukémiou s pozitívnou translokáciou bcr/abl.

Klinické skúsenosti ukazujú, že u väčšiny liečených pacientov možno dosiahnuť veľkú/malú hematologickú a cytogenetickú odozvu. Veľká cytogenetická odozva je definovaná ako < 34 % Ph+ leukemických buniek v kostnej dreni, zatiaľ čo malá odozva je  $\geq 34$  %, ale < 90 % Ph+ buniek v dreni.

#### *Kombinovaná liečba*

Kombinácia interferónu alfa-2b a cytarabínu (Ara-C), podávaná počas prvých 12 mesiacov liečby, preukázala, v porovnaní s monoterapiou interferónom alfa-2b, signifikantné zvýšenie výskytu veľkej cytogenetickej odozvy a signifikantné predĺženie celkového prežívania po troch rokoch.

### Mnohopočetný myelóm

Ako udržiavacia liečba u pacientov, ktorí po počiatočnej indukčnej chemoterapii dosiahli objektívnu remisiu (viac ako 50 %-nú redukciu myelómového proteínu).

Súčasnú klinickú skúsenosť ukazujú, že udržiavacia liečba interferónom alfa-2b predlžuje fázu stabilizácie; avšak vplyv na celkové prežívanie nebol presvedčivo preukázaný.

### Folikulárny lymfóm

Liečba folikulárneho lymfómu s vysokou záťažou nádorom ako doplnok k vhodnej kombinácii indukčnej chemoterapie typu CHOP. Vysoké zaťaženie nádorom je definované ako také, ktoré spĺňa najmenej jedno z nasledovného: objemná nádorová hmota ( $> 7$  cm), výskyt v troch alebo viacerých uzlových miestach (každé  $> 3$  cm), systémové príznaky (úbytok hmotnosti  $> 10$  %, pyrexia  $> 38$  °C trvajúca viac ako 8 dní alebo nočné potenie), zväčšenie sleziny pod pupok, syndróm obštrukcie alebo kompresie veľkého orgánu, orbitálne alebo epidurálne postihnutie, serózna efúzia alebo leukémia.

### Karcinoidný nádor

Liečba karcinoidných nádorov s metastázami v lymfatických uzlinách alebo v pečeni a s „karcinoidným syndrómom“.

### Malígný melanóm

Ako adjuvantná liečba u pacientov, ktorí sú po chirurgickom zákroku bez ochorenia, ale majú vysoké riziko systémovej recidívy, napr. pacienti s primárnym alebo recidivujúcim postihnutím (klinickým alebo patologickým) lymfatických uzlín.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Má sa vybrať primeraná dávkovacia forma a sila.

Ak sa v priebehu liečby IntronA pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávky vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončíte liečbu IntronA. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

### Chronická hepatitída B

Odporúčaná dávka je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocyty  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liečba sa musí ukončiť

v prípade závažnej leukopénie ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), závažnej neutropénie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) alebo závažnej trombocytopénie ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu IntronA.

### Chronická hepatitída C

#### *Dospelí*

IntronA sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci*

IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> sa podáva subkutánne 3-krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami alebo perorálnym roztokom ribavirínu, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávky pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia  $< 47$  kg alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku ribavirín perorálny roztok.)

#### *Pacienti s recidívou (dospelí)*

IntronA sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

#### *Dosiaľ neliečení pacienti (dospelí)*

Účinnosť IntronA sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. IntronA sa musí podávať samostatne, predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

#### *- IntronA v kombinácii s ribavirínom*

Na základe výsledkov klinických skúšaní, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek  $> 40$  rokov, mužské pohlavie, mostiková fibróza).

Počas klinických skúšaní pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

#### *- Samotný IntronA*

Optimálne trvanie liečby samotným IntronA nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným IntronA aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

#### *Dosiaľ neliečení pacienti (deti a dospievajúci)*

Účinnosť a bezpečnosť IntronA v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí mali chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Dĺžka liečby u detí a dospelých

- Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Preto sa odporúča, aby deti a dospelí pacienti, ktorí dostávajú kombináciu IntronA/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o  $< 2 \log_{10}$  v porovnaní s hodnotou pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.
- Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

#### Vlasatobunková leukémia

Odporúčaná dávka je 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň), tak u pacientov po splenektómii, ako aj bez splenektómie. U väčšiny pacientov s vlasatobunkovou leukémiou sa v priebehu jedného až dvoch mesiacov liečby IntronA dostaví normalizácia jedného alebo viacerých hematologických parametrov. Zlepšenie všetkých troch hematologických parametrov (počet granulocytov, počet krvných doštičiek a hladina hemoglobínu) môže vyžadovať šesť a viac mesiacov liečby. Tento dávkovací režim sa musí zachovať, pokiaľ choroba rýchlo neprogreduje alebo pokiaľ sa neobjaví závažná intolerancia.

#### Chronická myeloidná leukémia

Odporúčaná dávka IntronA je 4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná denne podkožne. U niektorých pacientov sa ukázala byť prospešnou liečba IntronA 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných denne podkožne spolu s cytarabínom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> podávaným denne podkožne 10 dní za mesiac (do maximálnej dennej dávky 40 mg). Keď je počet bielych krviniek pod kontrolou, podávajte maximálne tolerovanú dávku IntronA (4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne), aby sa udržala hematologická remisia.

Ak sa nedosiahla aspoň čiastočná hematologická remisia alebo klinicky zmysluplná cytoredukcia, liečbu IntronA treba ukončiť po 8 až 12 týždňoch.

#### Mnohopočetný myelóm

##### Udržiavacia liečba

U pacientov, ktorí sú po počiatočnej indukčnej chemoterapii vo fáze stabilizácie ochorenia (viac ako 50 %-ná redukcia myelómového proteínu), možno podávať interferón alfa-2b v monoterapii podkožne v dávke 3 milióny IU/m<sup>2</sup> trikrát týždenne (každý druhý deň).

#### Folikulárny lymfóm

Doplnkovo k chemoterapii možno podávať podkožne interferón alfa-2b v dávke 5 miliónov IU trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 18 mesiacov. Odporúčajú sa režimy typu CHOP, ale k dispozícii sú klinické skúsenosti len s CHVP (kombinácia cyklofosfamidu, doxorubicínu, tenipozidu a prednizolónu).

#### Karcinoidný nádor

Zvyčajná dávka je 5 miliónov IU (3 až 9 miliónov IU) podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň). Pacienti s pokročilým ochorením môžu vyžadovať dennú dávku 5 miliónov IU. Liečbu treba dočasne prerušiť počas chirurgického zákroku a po ňom. Liečba môže pokračovať tak dlho, ako dlho pacient odpovedá na liečbu interferónom alfa-2b.

#### Malígný melanóm

Ako indukčná liečba sa interferón alfa-2b podáva intravenózne v dávke 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia; vypočítaná dávka interferónu alfa-2b sa pridá do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podá sa ako 20-minútová infúzia (pozri časť 6.6). Ako udržiavacia liečba sa odporúča dávka 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne tri dni v týždni (každý druhý deň) počas 48 týždňov.

Ak sa v priebehu liečby interferónom alfa-2b vyskytnú závažné nežiaduce udalosti, najmä ak granulocyty klesnú na  $< 500/\text{mm}^3$  alebo alanínaminotransferáza/aspartátaminotransferáza (ALT/AST) stúpne na  $> 5$ -násobok hornej hranice normálu, dočasne prerušte liečbu, až pokiaľ nežiaduca udalosť neustúpi. Liečba interferónom alfa-2b sa má znovu začať s 50 % predchádzajúcej dávky. Ak

intolerancia pretrváva aj po úprave dávky alebo ak granulocyty klesnú na  $< 250/\text{mm}^3$  alebo ALT/AST stúpne na  $> 10$ -násobok hornej hranice normálu, liečbu interferónom alfa-2b ukončíte.

Hoci optimálna (minimálna) dávka pre plný klinický prínos nie je známa, pacienti sa musia liečiť odporúčanou dávkou, prípadne redukovanou z dôvodu toxicity, ako je vyššie opísané.

IntronA sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhávanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.
- Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom.

#### *Deti a dospelávajúci*

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS)**

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby IntronA, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospelávajúcich liečených IntronA v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientmi, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelávajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým, ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu IntronA ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

#### *Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:*

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

- Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelávajúcich so závažným psychickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:*

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

#### **Populácia detí a dospelých: Rast a vývin (chronická hepatitída C)**

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % detí (n = 20) napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby. Výsledná telesná výška bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky > 15 percentilov.

#### *Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad*

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospelých v klinických skúšaníach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Nie sú dostupné údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospievanie.

#### *Hypersenzitívne reakcie*

Počas liečby IntronA sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

#### *Nežiaduce udalosti zahŕňajúce predĺženie koagulačných parametrov a abnormality pečene*

Stredne ťažké až ťažké nežiaduce udalosti si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby s IntronA. IntronA zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrť u pacientov s cirhózou.

Ukončíte liečbu s IntronA u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompozíciu pečene.

Každý pacient, u ktorého počas liečby IntronA vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak prejavy a príznaky progredujú.

U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

#### *Hypotenzia*

Počas liečby IntronA alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

#### *Potreba primeranej hydratácie*

U pacientov liečených IntronA sa musí udržiavať primeraná hydratácia, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

### *Pyrexia*

Aj keď pyrexia môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

### *Pacienti s oslabeným zdravotným stavom*

IntronA treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

### *Pľúcne stavy*

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie pyrexia, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie príznaky, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

### *Očné nežiaduce príhody*

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn, serózneho odlúpenia sietnice a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostroti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby IntronA sťažuje na iné oftalmologické príznaky, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby IntronA sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby IntronA treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

### *Otupenie, kóma a encefalopatia*

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach IntronA vyskytli kŕče.

### *Pacienti s existujúcimi abnormalitami srdca*

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu IntronA, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby IntronA. K dispozícii nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

### *Hypertriglyceridémia*

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

### *Pacienti s psoriázou a sarkoidózou*

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy sa odporúča použiť IntronA u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

### *Odmietnutie transplantátu obličky a pečene*

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

### *Autoprotílátky a autoimunitné ochorenia*

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotílátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti s prejavmi a príznakmi, ktoré zodpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a je potrebné zvážiť liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

### Súbežná chemoterapia

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania), ktorá môže ohrozovať život alebo mať fatálne následky, ako dôsledok súčasne podávaného lieku. Najčastejšie hlásené, potenciálne život ohrozujúce alebo fatálne, nežiaduce účinky zahŕňajú mukozitídu, hnačku, neutropéniu, zhoršenie funkcie obličiek a poruchy elektrolytov. Vzhľadom na riziko zvýšenej toxicity sa vyžaduje starostlivé nastavenie dávkovania IntronA a súčasne podávaných chemoterapeutík (pozri časť 4.5). Keď sa IntronA používa súbežne s hydroxyureou, frekvencia a závažnosť kožnej vaskulitidy môže byť zvýšená.

### Chronická hepatitída C

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má IntronA podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C všetci pacienti pred zaradením do štúdie podstúpili biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí overiť v aktuálnych liečebných postupoch.

#### *Monoterapia*

Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených IntronA abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s IntronA sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým IntronA mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C IntronA vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby IntronA u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe IntronA pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby IntronA nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich).

#### *Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich*

Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom v kombinovanej liečbe sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby IntronA, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné.

Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

#### *HCV/HIV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktátovej acidózy. Ak sa pridáva IntronA a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

#### *HCV/HBV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktívácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktívácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B; pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

#### *Poruchy zubov a ďasien*

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, suchosť v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

#### Laboratórne vyšetrenia

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby IntronA musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať vyšetrenia v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby IntronA narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe IntronA pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú prejavy a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať nasledovné vyšetrenia funkcie pečene: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

U pacientov liečených na malígnu melanóm, je potrebné sledovať funkciu pečene, počet bielych krviniek a diferenciál týždenne počas indukčnej fázy liečby a mesačne počas udržiavacej fázy liečby.

#### Vplyv na fertilitu

Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách IntronA

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Narkotiká, hypnotiká alebo sedatíva je pri súbežnom použití s IntronA potrebné podávať s opatrnosťou.

Interakcie medzi IntronA a inými liekmi neboli doteraz úplne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní IntronA v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávku.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania) (pozri časť 4.4).

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

Klinická štúdia skúmajúca kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázala, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SPC telbivudínu). Okrem toho nebola preukázaná bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. U žien liečených humánnym leukocytovým interferónom bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

IntronA sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov.

### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú IntronA v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. IntronA možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

### Kombinovaná liečba s ribavirínom

Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby ukončiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby IntronA objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa IntronA má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúšaníach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pyrexia, únava, bolesť hlavy a myalgia. Pyrexia a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

### Dospelí

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou typu C boli pacienti liečení liekom IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto skúšaníach dostávali IntronA 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 1</b> Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení IntronA samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh |                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                   | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Neznáme:                                                    | Faryngitída*, vírusová infekcia*<br>Bronchitída, sinusitída, herpes simplex (rezistencia), rinitída<br>Bakteriálna infekcia<br>Pneumónia <sup>§</sup> , sepsa<br>Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných HCV/HBV |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                | Leukopénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia<br>Aplastická anémia<br>Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická trombocytopenická purpura, trombotická trombocytopenická purpura                             |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy imunitného systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                  | Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy<br>Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                              | Hypotyreóza <sup>§</sup> , hypertyreóza <sup>§</sup><br>Diabetes, zhoršený diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                              | Anorexia<br>Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd<br>Hyperglykémia, hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme:           | Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita<br>Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido<br>Samovražedné myšlienky<br>Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií<br>Pomýšľanie na vraždu, zmena mentálneho stavu <sup>§</sup> , mánia, bipolárne poruchy                                                          |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme: | Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach<br>Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, ospalosť, poruchy chuti<br>Periférna neuropatia<br>Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischemia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia<br>Mononeuropatie, kóma <sup>§</sup>                                                                                                    |
| <b>Poruchy oka</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Zriedkavé:<br><br>Neznáme:                                                 | Zahmlené videnie<br>Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka<br>Sietnicové krvácanie <sup>§</sup> , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily <sup>§</sup> , neuritída očného nervu, papiledém, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) <sup>§</sup><br>Serózne odlúpenie sietnice |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                  | Závrat, tinitus<br>Strata sluchu, porucha sluchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b><br>Časté:<br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:               | Palpitácia, tachykardia<br>Perikarditída<br>Kardiomyopatia<br>Infarkt myokardu, srdcová ischemia<br>Kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia, arytmia                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                              | Hypertenzia<br>Periférna ischemia, hypotenzia <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme: | Dyspnoe*, kašeľ*<br>Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ<br>Pľúcne infiltráty <sup>§</sup> , pneumonitída <sup>§</sup><br>Pľúcna fibróza, pľúcna arteriálna hypertenzia <sup>#</sup>                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                 | Nevoľnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia<br>Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica<br>Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien<br>Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha <sup>§</sup> , pigmentácia jazyka |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                  | Hepatomegália<br>Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                               | Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie<br>Psoriáza (nová alebo zhoršená) <sup>§</sup> , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože<br>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém                                                                                                            |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:      | Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť<br>Artritída<br>Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                               | Zvýšená frekvencia močenia<br>Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                                                            | Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                      | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, malátnosť<br>Bolesť v mieste podania injekcie<br>Nekróza v mieste podania injekcie, edém tváre                                                                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                                                              | Pokles telesnej hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom IntronA

<sup>§</sup> Pozri časť 4.4

<sup>#</sup> Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o pľúcnej arteriálnej hypertenzii

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom IntronA.

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri hepatitíde C, sú reprezentatívne aj pre tie, ktoré boli hlásené, keď sa IntronA podával v iných indikáciách, s niektorými očakávanými, od dávky závislými, nárastmi incidencie. Napríklad v štúdií s pacientmi s melanómom s adjuvantnou vysokodávkovou liečbou IntronA, bola incidencia únavy, pyrexie, myalgie, neutropénie/anémie, anorexie, nauzey a vracania, hnačky, zimnice, „flu-like“ príznakov, depresie, alopecie, zmenenej chuti a závratu vyššia ako v štúdiách s hepatitídou C. Závažnosť tiež vzrástla s vysokodávkovou liečbou (WHO stupeň 3 u 66 % pacientov a 4 u 14 % pacientov) oproti miernej až stredne závažnej obvykle spojenej s nižšími dávkami. Nežiaduce účinky boli obvykle zvládnuté úpravou dávky.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Hlásila sa stredne ťažká a zvyčajne vratná pancytopenia. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých osôb s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

## Populácia detí a dospievajúcich

### Chronická hepatitída C - Kombinovaná liečba s ribavirínom

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospievajúcich (vo veku od 3 do 16 rokov) ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospievajúcich podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku na 44 percentilov, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná základná výška (48 percentilov). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Počas až do 48 týždňov trvajúcej kombinovanej liečby s IntronA a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až na koniec dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste podania injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní s deťmi a dospievajúcimi. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 2</b> Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas klinických skúšaní s deťmi a dospievajúcimi pacientmi, liečenými IntronA v kombinácii s ribavirínom |                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                                        | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                      |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                                       | Vírusová infekcia, faryngitída<br>Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída |
| <b>Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b><br>Časté:                                                                          | Novotvary (nešpecifikované)                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                     | Anémia, neutropénia<br>Trombocytopenia, lymfadenopatia                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                            | Hypotyreóza <sup>§</sup><br>Hypertyreóza <sup>§</sup> , virilizmus                                                                                                                            |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                            | Anorexia<br>Hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla                                                                                                          |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                    | Depresia, emocionálna labilita, nespavosť<br>Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:            | Bolesť hlavy, závrat<br>Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, ospalosť                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy oka</b><br>Časté:                                                      | Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:                                                     | Návaly horúčavy, bledosť                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Časté:                  | Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:              | Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha<br>Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofágový reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:                                   | Abnormálna funkcia pečene                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                | Alopécia, vyrážka<br>Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, poruchy kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie                                                                                          |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté: | Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:                                | Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                         | <u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy<br><u>Muži</u> : bolesť semenníkov                                                                                                                                                                                |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:   | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , malátnosť, podráždenosť<br>Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste podania injekcie                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                           | Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Úrazy, otravy</b><br>Časté:                                                    | Lacerácia kože                                                                                                                                                                                                                                                                            |

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

IntronA je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu *E. coli*, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita IntronA sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá  $2,6 \times 10^8$  IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupinou malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000 daltonov. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. IntronA bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

#### Chronická hepatitída B

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazuje, že liečba môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidita a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatítidou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

#### Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatítidou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť IntronA podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatítidu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

IntronA bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3-krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasná podávanie IntronA s ribavirínom zvýšilo účinnosť IntronA aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatítidou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi IntronA + ribavirín v porovnaní s monoterapiou IntronA je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej liečby liekmi IntronA + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali IntronA v kombinácii s ribavirínom a dostali  $\geq 80$  % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/I98-580).

| <b>Tabuľka 3</b> Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi IntronA + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom |                                 |                                   |                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| HCV genotyp                                                                                                                                | 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 |

|                                   |             |             |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Všetky genotypy</b>            | <b>16 %</b> | <b>41 %</b> | <b>47 %</b> |
| <b>Genotyp 1</b>                  | 9 %         | 29 %        | 33 %        |
| Genotyp 1<br>≤ 2 milióny kópií/ml | 25 %        | 33 %        | 45 %        |
| Genotyp 1<br>> 2 milióny kópií/ml | 3 %         | 27 %        | 29 %        |
| <b>Genotyp 2/3</b>                | 31 %        | 65 %        | 79 %        |

I IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne)

I/R IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

#### *Pacienti s koinfekciou HCV/HIV*

U pacientov s koinfekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí používali IntronA plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC, P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny používajúcej IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

| <b>Tabuľka 4</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní IntronA v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov koinfikovaných HCV/HIV |                                                                       |                                          |                        |                                                                                                              |                                                             |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                           | <b>Štúdia 1<sup>1</sup></b>                                           |                                          |                        | <b>Štúdia 2<sup>2</sup></b>                                                                                  |                                                             |                        |
|                                                                                                                                                                                                                           | pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg) | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg) | hodnota p <sup>a</sup> | pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 <sup>c</sup> µg/týždeň) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | hodnota p <sup>b</sup> |
| Všetci                                                                                                                                                                                                                    | 27 % (56/205)                                                         | 20 % (41/205)                            | 0,047                  | 44 % (23/52)                                                                                                 | 21 % (9/43)                                                 | 0,017                  |
| Genotyp 1,<br>4                                                                                                                                                                                                           | 17 % (21/125)                                                         | 6 % (8/129)                              | 0,006                  | 38 % (12/32)                                                                                                 | 7 % (2/27)                                                  | 0,007                  |
| Genotyp 2,<br>3                                                                                                                                                                                                           | 44 % (35/80)                                                          | 43 % (33/76)                             | 0,88                   | 53 % (10/19)                                                                                                 | 47 % (7/15)                                                 | 0,730                  |

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: osoby < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a osoby ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre pacientov > 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.

### *Pacienti s relapsom*

Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou IntronA alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k IntronA zvýšilo až desaťnásobne účinnosť IntronA použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zisťovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

### *Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby*

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 462 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

### Chronická hepatitída C v populácii detí a dospelých

U detí a dospelých boli vykonané tri klinické skúšania; dve so štandardným interferónom a ribavirínom a jedno s pegylovaným interferónom a ribavirínom. Pacienti, ktorí dostávali IntronA a ribavirín, mali nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí dostávali pegylovaný interferón alfa-2b a ribavirín.

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelých podobné ako u dospelých. Pretože z týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

| <b>Tabuľka 5</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospelých |                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                           | <b>IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne<br/>+<br/>ribavirín 15 mg/kg/deň</b> |
| Celková odpoveď <sup>a</sup> (n = 118)                                                    | 54 (46 %)*                                                                          |
| Genotyp 1 (n = 92)                                                                        | 33 (36 %)*                                                                          |
| Genotyp 2/3/4 (n = 26)                                                                    | 21 (81 %)*                                                                          |

\*Počet (%) pacientov

<sup>a</sup>Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

#### Údaje o dlhodobej účinnosti

Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrických skúšaníach so štandardným interferénom. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferénom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferénom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplanov-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferénom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve. SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferénom alfa-2b s ribavirínom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu s následným ústupom hepatálnej infekcie a klinickým „vyliečením“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

#### Výsledky z klinického skúšania vykonaného s pegylovaným interferénom alfa-2b a ribavirínom

V multicentrickom skúšaní boli deti a dospelí vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA liečení peginterferénom alfa-2b v dávke 60 µg/m<sup>2</sup> raz týždenne a ribavirínom v dávke 15 mg/kg na deň počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie peginterferónu alfa-2b a ribavirínu (pozri SPC peginterferónu alfa-2b a ribavirínu, časť 4.4). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 6**.

| <b>Tabuľka 6</b> Stupne pretrvávajúcej virologickej odpovede (n <sup>a,b</sup> (%)) u predtým neliečených detí a dospelých podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby<br>n = 107 |                   |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                    | <b>24 týždňov</b> | <b>48 týždňov</b> |
| Všetky genotypy                                                                                                                                                                    | 26/27 (96 %)      | 44/80 (55 %)      |
| Genotyp 1                                                                                                                                                                          | -                 | 38/72 (53 %)      |
| Genotyp 2                                                                                                                                                                          | 14/15 (93 %)      | -                 |
| Genotyp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                             | 12/12 (100 %)     | 2/3 (67 %)        |
| Genotyp 4                                                                                                                                                                          | -                 | 4/5 (80 %)        |

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika IntronA sa študovala u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C<sub>max</sub> sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnom a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali IntronA v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli obvykle spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

### Populácia detí a dospelých

Farmakokinetické vlastnosti injekcií IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 7**.

Farmakokinetika IntronA a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospelých podobná.

| <b>Tabuľka 7</b> Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C |                                                                               |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                             | <b>Ribavirín</b><br>15 mg/kg/deň rozdelený<br>do 2 dielčích dávok<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 MIU/m <sup>2</sup> 3-krát týždenne<br>(n = 54) |
| <b>T<sub>max</sub></b> (hod)                                                                                                                                 | 1,9 (83)                                                                      | 5,9 (36)                                                           |
| <b>C<sub>max</sub></b> (ng/ml)                                                                                                                               | 3 275 (25)                                                                    | 51 (48)                                                            |
| <b>AUC*</b>                                                                                                                                                  | 29 774 (26)                                                                   | 622 (48)                                                           |
| <b>Zdanlivý klírens</b> l/hod/kg                                                                                                                             | 0,27 (27)                                                                     | Nerobený                                                           |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC<sub>0-24</sub>(IU.hod/ml) pre IntronA

### Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druhovo špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b počas doby až do troch mesiacov nepreukázalo žiadnu toxicitu u myši, potkanov a králikov. Denné dávkovanie  $20 \times 10^6$  IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní  $100 \times 10^6$  IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>. Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

#### IntronA s ribavirínom

Nevykonali sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (ak sa IntronA podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SPC lieku Rebetol).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný bezvody  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
dihydrát edetanu disodného  
chlorid sodný  
metakrezol  
polysorbát 80  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

18 mesiacov.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

1 ml roztoku (zodpovedajúceho 10 MIU) obsiahnutého v jednodávkovej injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylóva guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).

IntronA sa dodáva ako:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 1 2 ml injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami, 6 2 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 6 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 12 2 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

IntronA injekčný alebo infúzny roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z injekčnej liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (pozri „Ako si sám podať IntronA“).

Príprava IntronA na intravenóznú infúziu: Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte, či IntronA, injekčný alebo infúzny roztok, neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

Po nabití dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 18 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 3 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 6 miliónov IU interferónu alfa-2b.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok.  
Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Chronická hepatitída B

Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť DNA vírusu hepatitídy B (HBV-DNA) a antigénu hepatitídy B (HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

#### Chronická hepatitída C

Pred začatím liečby s liekom IntronA sa majú zväžiť výsledky z klinických skúšaní porovnávajúcich IntronA s pegylovaným interferónom (pozri časť 5.1).

#### *Dospelí pacienti*

IntronA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu vírusovú RNA pre hepatitídu C (HCV-RNA) (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť IntronA v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci*

IntronA je indikovaný, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívne na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.

Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

#### Vlasatobunková leukémia

Liečba pacientov s vlasatobunkovou leukémiou.

### Chronická myeloidná leukémia

#### *Monoterapia*

Liečba dospelých pacientov s chromozómom Philadelphia alebo s chronickou myeloidnou leukémiou s pozitívnou translokáciou bcr/abl.

Klinické skúsenosti ukazujú, že u väčšiny liečených pacientov možno dosiahnuť veľkú/malú hematologickú a cytogenetickú odozvu. Veľká cytogenetická odozva je definovaná ako < 34 % Ph+ leukemických buniek v kostnej dreni, zatiaľ čo malá odozva je  $\geq 34\%$ , ale < 90 % Ph+ buniek v dreni.

#### *Kombinovaná liečba*

Kombinácia interferónu alfa-2b a cytarabínu (Ara-C), podávaná počas prvých 12 mesiacov liečby, preukázala, v porovnaní s monoterapiou interferénom alfa-2b, signifikantné zvýšenie výskytu veľkej cytogenetickej odozvy a signifikantné predĺženie celkového prežívania po troch rokoch.

### Mnohopočetný myelóm

Ako udržiavacia liečba u pacientov, ktorí po počiatočnej indukčnej chemoterapii dosiahli objektívnu remisiu (viac ako 50 %-nú redukciu myelómového proteínu).

Súčasnú klinickú skúsenosť ukazujú, že udržiavacia liečba interferénom alfa-2b predlžuje fázu stabilizácie; avšak vplyv na celkové prežívanie nebol presvedčivo preukázaný.

### Folikulárny lymfóm

Liečba folikulárneho lymfómu s vysokou záťažou nádorom ako doplnok k vhodnej kombinácii indukčnej chemoterapie typu CHOP. Vysoké zaťaženie nádorom je definované ako také, ktoré spĺňa najmenej jedno z nasledovného: objemná nádorová hmota ( $> 7$  cm), výskyt v troch alebo viacerých uzlových miestach (každé  $> 3$  cm), systémové príznaky (úbytok hmotnosti  $> 10\%$ , pyrexia  $> 38^\circ\text{C}$  trvajúca viac ako 8 dní alebo nočné potenie), zväčšenie sleziny pod pupok, syndróm obštrukcie alebo kompresie veľkého orgánu, orbitálne alebo epidurálne postihnutie, serózna efúzia alebo leukémia.

### Karcinoidný nádor

Liečba karcinoidných nádorov s metastázami v lymfatických uzlinách alebo v pečeni a s „karcinoidným syndrómom“.

### Malígný melanóm

Ako adjuvantná liečba u pacientov, ktorí sú po chirurgickom zákroku bez ochorenia, ale majú vysoké riziko systémovej recidívy, napr. pacienti s primárnym alebo recidivujúcim postihnutím (klinickým alebo patologickým) lymfatických uzlín.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Má sa vybrať primeraná dávkovacia forma a sila.

Ak sa v priebehu liečby IntronA pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávky vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončíte liečbu IntronA. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

### Chronická hepatitída B

Odporúčaná dávka je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocyty  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liečba sa musí ukončiť

v prípade závažnej leukopénie ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), závažnej neutropénie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) alebo závažnej trombocytopénie ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu IntronA.

### Chronická hepatitída C

#### *Dospelí*

IntronA sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci*

IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> sa podáva subkutánne 3-krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami alebo perorálnym roztokom ribavirínu, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávky pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia  $< 47$  kg alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku ribavirín perorálny roztok.)

#### *Pacienti s recidívou (dospelí)*

IntronA sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

#### *Dosiaľ neliečení pacienti (dospelí)*

Účinnosť IntronA sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. IntronA sa musí podávať samostatne, predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

#### *- IntronA v kombinácii s ribavirínom*

Na základe výsledkov klinických skúšaní, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek  $> 40$  rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických skúšaní pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

#### *- Samotný IntronA*

Optimálne trvanie liečby samotným IntronA nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným IntronA aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

#### *Dosiaľ neliečení pacienti (deti a dospievajúci)*

Účinnosť a bezpečnosť IntronA v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí mali chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Dĺžka liečby u detí a dospelých

- Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Preto sa odporúča, aby deti a dospelí pacienti, ktorí dostávajú kombináciu IntronA/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o  $< 2 \log_{10}$  v porovnaní s hodnotou pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.
- Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

#### Vlasatobunková leukémia

Odporúčaná dávka je 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň), tak u pacientov po splenektómii, ako aj bez splenektómie. U väčšiny pacientov s vlasatobunkovou leukémiou sa v priebehu jedného až dvoch mesiacov liečby IntronA dostaví normalizácia jedného alebo viacerých hematologických parametrov. Zlepšenie všetkých troch hematologických parametrov (počet granulocytov, počet krvných doštičiek a hladina hemoglobínu) môže vyžadovať šesť a viac mesiacov liečby. Tento dávkovací režim sa musí zachovať, pokiaľ choroba rýchlo neprogreduje alebo pokiaľ sa neobjaví závažná intolerancia.

#### Chronická myeloidná leukémia

Odporúčaná dávka IntronA je 4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná denne podkožne. U niektorých pacientov sa ukázala byť prospešnou liečba IntronA 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných denne podkožne spolu s cytarabínom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> podávaným denne podkožne 10 dní za mesiac (do maximálnej dennej dávky 40 mg). Keď je počet bielych krviniek pod kontrolou, podávajte maximálne tolerovanú dávku IntronA (4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne), aby sa udržala hematologická remisia.

Ak sa nedosiahla aspoň čiastočná hematologická remisia alebo klinicky zmysluplná cytoredukcia, liečbu IntronA treba ukončiť po 8 až 12 týždňoch.

#### Mnohopočetný myelóm

##### Udržiavacia liečba

U pacientov, ktorí sú po počiatočnej indukčnej chemoterapii vo fáze stabilizácie ochorenia (viac ako 50 %-ná redukcia myelómového proteínu), možno podávať interferón alfa-2b v monoterapii podkožne v dávke 3 milióny IU/m<sup>2</sup> trikrát týždenne (každý druhý deň).

#### Folikulárny lymfóm

Doplnkovo k chemoterapii možno podávať podkožne interferón alfa-2b v dávke 5 miliónov IU trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 18 mesiacov. Odporúčajú sa režimy typu CHOP, ale k dispozícii sú klinické skúsenosti len s CHVP (kombinácia cyklofosfamidu, doxorubicínu, tenipozidu a prednizolónu).

#### Karcinoidný nádor

Zvyčajná dávka je 5 miliónov IU (3 až 9 miliónov IU) podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň). Pacienti s pokročilým ochorením môžu vyžadovať dennú dávku 5 miliónov IU. Liečbu treba dočasne prerušiť počas chirurgického zákroku a po ňom. Liečba môže pokračovať tak dlho, ako dlho pacient odpovedá na liečbu interferónom alfa-2b.

#### Malígný melanóm

Ako indukčná liečba sa interferón alfa-2b podáva intravenózne v dávke 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia; vypočítaná dávka interferónu alfa-2b sa pridá do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podá sa ako 20-minútová infúzia (pozri časť 6.6). Ako udržiavacia liečba sa odporúča dávka 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne tri dni v týždni (každý druhý deň) počas 48 týždňov.

Ak sa v priebehu liečby interferónom alfa-2b vyskytnú závažné nežiaduce udalosti, najmä ak granulocyty klesnú na  $< 500/\text{mm}^3$  alebo alanínaminotransferáza/aspartátaminotransferáza (ALT/AST) stúpne na  $> 5$ -násobok hornej hranice normálu, dočasne prerušte liečbu, až pokiaľ nežiaduca udalosť neustúpi. Liečba interferónom alfa-2b sa má znovu začať s 50 % predchádzajúcej dávky. Ak

intolerancia pretrváva aj po úprave dávky alebo ak granulocyty klesnú na  $< 250/\text{mm}^3$  alebo ALT/AST stúpne na  $> 10$ -násobok hornej hranice normálu, liečbu interferónom alfa-2b ukončíte.

Hoci optimálna (minimálna) dávka pre plný klinický prínos nie je známa, pacienti sa musia liečiť odporúčanou dávkou, prípadne redukovanou z dôvodu toxicity, ako je vyššie opísané.

IntronA sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhávanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.
- Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom.

#### *Deti a dospelávajúci*

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS)**

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby IntronA, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospelávajúcich liečených IntronA v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientmi, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelávajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým, ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu IntronA ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

#### *Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:*

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

- Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelávajúcich so závažným psychickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:*

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

#### **Populácia detí a dospievajúcich: Rast a vývin (chronická hepatitída C)**

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % detí (n = 20) napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby. Výsledná telesná výška bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky > 15 percentilov.

#### *Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad*

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospievajúcich v klinických skúšaníach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Nie sú dostupné údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospievanie.

#### *Hypersenzitívne reakcie*

Počas liečby IntronA sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

#### *Nežiaduce udalosti zahŕňajúce predĺženie koagulačných parametrov a abnormality pečene*

Stredne ťažké až ťažké nežiaduce udalosti si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby s IntronA. IntronA zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrtia u pacientov s cirhózou.

Ukončíte liečbu s IntronA u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompozíciu pečene.

Každý pacient, u ktorého počas liečby IntronA vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak prejavy a príznaky progredujú.

U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

#### *Hypotenzia*

Počas liečby IntronA alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

#### *Potreba primeranej hydratácie*

U pacientov liečených IntronA sa musí udržiavať primeraná hydratácia, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

### *Pyrexia*

Aj keď pyrexia môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

### *Pacienti s oslabeným zdravotným stavom*

IntronA treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

### *Pľúcne stavy*

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie pyrexia, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie príznaky, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatítidou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

### *Očné nežiaduce príhody*

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn, serózneho odlúpenia sietnice a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby IntronA sťažuje na iné oftalmologické príznaky, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby IntronA sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby IntronA treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

### *Otupenie, kóma a encefalopatia*

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach IntronA vyskytli krče.

### *Pacienti s existujúcimi abnormalitami srdca*

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu IntronA, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby IntronA. K dispozícii nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

### *Hypertriglyceridémia*

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

### *Pacienti s psoriázou a sarkoidózou*

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy sa odporúča použiť IntronA u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

### *Odmietnutie transplantátu obličky a pečene*

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

### *Autoprotílátky a autoimunitné ochorenia*

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotílátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti s prejavmi a príznakmi, ktoré zodpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a je potrebné zvážiť liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

### Súbežná chemoterapia

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania), ktorá môže ohrozovať život alebo mať fatálne následky, ako dôsledok súčasne podávaného lieku. Najčastejšie hlásené, potenciálne život ohrozujúce alebo fatálne, nežiaduce účinky zahŕňajú mukozitídu, hnačku, neutropéniu, zhoršenie funkcie obličiek a poruchy elektrolytov. Vzhľadom na riziko zvýšenej toxicity sa vyžaduje starostlivé nastavenie dávkovania IntronA a súčasne podávaných chemoterapeutík (pozri časť 4.5). Keď sa IntronA používa súbežne s hydroxyureou, frekvencia a závažnosť kožnej vaskulitidy môže byť zvýšená.

### Chronická hepatitída C

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má IntronA podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C všetci pacienti pred zaradením do štúdie podstúpili biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí overiť v aktuálnych liečebných postupoch.

#### *Monoterapia*

Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených IntronA abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s IntronA sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým IntronA mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C IntronA vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby IntronA u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe IntronA pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby IntronA nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich).

#### *Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich*

Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom v kombinovanej liečbe sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby IntronA, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky pritom zistené abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné.

Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

#### *HCV/HIV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktátovej acidózy. Ak sa pridáva IntronA a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

#### *HCV/HBV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktivácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktivácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B; pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

#### *Poruchy zubov a ďasien*

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, suchosť v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

#### Laboratórne vyšetrenia

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby IntronA musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať vyšetrenia v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby IntronA narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe IntronA pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú prejavy a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať nasledovné vyšetrenia funkcie pečene: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

U pacientov liečených na malígnu melanóm, je potrebné sledovať funkciu pečene, počet bielych krviniek a diferenciál týždenne počas indukčnej fázy liečby a mesačne počas udržiavacej fázy liečby.

#### Vplyv na fertilitu

Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách IntronA

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Narkotiká, hypnotiká alebo sedatíva je pri súbežnom použití s IntronA potrebné podávať s opatrnosťou.

Interakcie medzi IntronA a inými liekmi neboli doteraz úplne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní IntronA v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávku.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania) (pozri časť 4.4).

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

Klinická štúdia skúmajúca kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázala, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SPC telbivudínu). Okrem toho nebola preukázaná bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. U žien liečených humánnym leukocytovým interferónom bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

IntronA sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov.

### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú IntronA v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. IntronA možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

### Kombinovaná liečba s ribavirínom

Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby ukončiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby IntronA objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa IntronA má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúšaníach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pyrexia, únava, bolesť hlavy a myalgia. Pyrexia a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

### Dospelí

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou typu C boli pacienti liečení liekom IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto skúšaníach dostávali IntronA 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 1</b> Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení IntronA samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                   | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Neznáme:                                                    | Faryngitída*, vírusová infekcia*<br>Bronchitída, sinusitída, herpes simplex (rezistencia),<br>rinitída<br>Bakteriálna infekcia<br>Pneumónia <sup>§</sup> , sepsa<br>Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných<br>HCV/HBV |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                | Leukopénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia<br>Aplastická anémia<br>Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická<br>trombocytopenická purpura, trombotická<br>trombocytopenická purpura                             |

|                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy imunitného systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                          | Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy<br>Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                      | Hypotyreóza <sup>§</sup> , hypertyreóza <sup>§</sup><br>Diabetes, zhoršený diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                      | Anorexia<br>Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd<br>Hyperglykémia, hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:           | Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita<br>Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido<br>Samovražedné myšlienky<br>Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií<br>Pomýšľanie na vraždu, zmena mentálneho stavu <sup>§</sup> , mánia, bipolárne poruchy                                                           |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Menej časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme: | Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach<br>Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, ospalosť, poruchy chuti<br>Periférna neuropatia<br>Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia<br>Mononeuropatie, kóma <sup>§</sup>                                                                                                     |
| <b>Poruchy oka</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Zriedkavé:<br>Neznáme:                                                 | Zahmlené videnie<br>Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka<br>Sietnicové krvácanie <sup>§</sup> , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily <sup>§</sup> , neuritída očného nervu, papiloedém, strata zrakovéj ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) <sup>§</sup><br>Serózne odlúpenie sietnice |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                          | Závrat, tinitus<br>Strata sluchu, porucha sluchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b><br>Časté:<br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:       | Palpitácia, tachykardia<br>Perikarditída<br>Kardiomyopatia<br>Infarkt myokardu, srdcová ischémia<br>Kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia, arytmia                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                      | Hypertenzia<br>Periférna ischémia, hypotenzia <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme: | Dyspnoe*, kašeľ*<br>Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ<br>Pľúcne infiltráty <sup>§</sup> , pneumonitída <sup>§</sup><br>Pľúcna fibróza, pľúcna arteriálna hypertenzia <sup>#</sup>                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme:         | Nevôľnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia<br>Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica<br>Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien<br>Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha <sup>§</sup> , pigmentácia jazyka |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                  | Hepatomegália<br>Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:                           | Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie<br>Psoriáza (nová alebo zhoršená) <sup>§</sup> , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože<br>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém                                                                                                            |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:      | Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť<br>Artritída<br>Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                               | Zvýšená frekvencia močenia<br>Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                                                            | Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                      | Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, malátnosť<br>Bolesť v mieste podania injekcie<br>Nekróza v mieste podania injekcie, edém tváre                                                                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                                                              | Pokles telesnej hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom IntronA

<sup>§</sup> Pozri časť 4.4

<sup>#</sup> Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o pľúcnej arteriálnej hypertenzii

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom IntronA.

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri hepatitíde C, sú reprezentatívne aj pre tie, ktoré boli hlásené, keď sa IntronA podával v iných indikáciách, s niektorými očakávanými, od dávky závislými, nárastmi incidencie. Napríklad v štúdií s pacientmi s melanómom s adjuvantnou vysokodávkovou liečbou IntronA, bola incidencia únavy, pyrexie, myalgie, neutropénie/anémie, anorexie, nauzey a vracania, hnačky, zimnice, „flu-like“ príznakov, depresie, alopecie, zmenenej chuti a závratu vyššia ako v štúdiách s hepatitídou C. Závažnosť tiež vzrástla s vysokodávkovou liečbou (WHO stupeň 3 u 66 % pacientov a 4 u 14 % pacientov) oproti miernej až stredne závažnej obvykle spojenej s nižšími dávkami. Nežiaduce účinky boli obvykle zvládnuté úpravou dávky.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Hlásila sa stredne ťažká a zvyčajne vratná pancytopenia. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých osôb s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

## Populácia detí a dospievajúcich

### Chronická hepatitída C - Kombinovaná liečba s ribavirínom

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospievajúcich (vo veku od 3 do 16 rokov) ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospievajúcich podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku na 44 percentilov, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná základná výška (48 percentilov). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Počas až do 48 týždňov trvajúcej kombinovanej liečby s IntronA a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až na koniec dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste podania injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní s deťmi a dospievajúcimi. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 2</b> Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas klinických skúšaní s deťmi a dospievajúcimi pacientmi, liečenými IntronA v kombinácii s ribavirínom |                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                                        | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                      |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                                       | Vírusová infekcia, faryngitída<br>Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída |
| <b>Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b><br>Časté:                                                                          | Novotvary (nešpecifikované)                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                     | Anémia, neutropénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                            | Hypotyreóza <sup>§</sup><br>Hypertyreóza <sup>§</sup> , virilizmus                                                                                                                            |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                            | Anorexia<br>Hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla                                                                                                          |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                    | Depresia, emocionálna labilita, nespavosť<br>Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:            | Bolesť hlavy, závrat<br>Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, ospalosť                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy oka</b><br>Časté:                                                      | Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:                                                     | Návaly horúčavy, bledosť                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Časté:                  | Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:              | Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha<br>Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofágový reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:                                   | Abnormálna funkcia pečene                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                | Alopécia, vyrážka<br>Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, poruchy kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie                                                                                          |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté: | Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:                                | Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                         | <u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy<br><u>Muži</u> : bolesť semenníkov                                                                                                                                                                                |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:   | Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , malátnosť, podráždenosť<br>Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste podania injekcie                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                           | Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Úrazy, otravy</b><br>Časté:                                                    | Lacerácia kože                                                                                                                                                                                                                                                                            |

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

IntronA je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu *E. coli*, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita IntronA sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá  $2,6 \times 10^8$  IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupinou malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000 daltonov. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. IntronA bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

#### Chronická hepatitída B

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazuje, že liečba môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidita a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatítidou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

#### Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatítidou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť IntronA podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatítidu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

IntronA bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3-krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasná podávanie IntronA s ribavirínom zvýšilo účinnosť IntronA aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatítidou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi IntronA + ribavirín v porovnaní s monoterapiou IntronA je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej liečby liekmi IntronA + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali IntronA v kombinácii s ribavirínom a dostali  $\geq 80$  % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/I98-580).

| <b>Tabuľka 3</b> Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi IntronA + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom |                                                      |                                                        |                                                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| <b>HCV genotyp</b>                                                                                                                         | <b>I</b><br><b>N = 503</b><br><b>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R</b><br><b>N = 505</b><br><b>C95-132/I95-143</b> | <b>I/R</b><br><b>N = 505</b><br><b>C/I98-580</b> |

|                                   |             |             |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Všetky genotypy</b>            | <b>16 %</b> | <b>41 %</b> | <b>47 %</b> |
| <b>Genotyp 1</b>                  | 9 %         | 29 %        | 33 %        |
| Genotyp 1<br>≤ 2 milióny kópií/ml | 25 %        | 33 %        | 45 %        |
| Genotyp 1<br>> 2 milióny kópií/ml | 3 %         | 27 %        | 29 %        |
| <b>Genotyp 2/3</b>                | 31 %        | 65 %        | 79 %        |

I IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne)

I/R IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

#### *Pacienti s koinfekciou HCV/HIV*

U pacientov s koinfekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí používali IntronA plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC, P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny používajúcej IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

| <b>Tabuľka 4</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní IntronA v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov koinfikovaných HCV/HIV |                                                                       |                                          |                        |                                                                                                              |                                                             |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                           | <b>Štúdia 1<sup>1</sup></b>                                           |                                          |                        | <b>Štúdia 2<sup>2</sup></b>                                                                                  |                                                             |                        |
|                                                                                                                                                                                                                           | pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg) | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg) | hodnota p <sup>a</sup> | pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 <sup>c</sup> µg/týždeň) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | hodnota p <sup>b</sup> |
| Všetci                                                                                                                                                                                                                    | 27 % (56/205)                                                         | 20 % (41/205)                            | 0,047                  | 44 % (23/52)                                                                                                 | 21 % (9/43)                                                 | 0,017                  |
| Genotyp 1,<br>4                                                                                                                                                                                                           | 17 % (21/125)                                                         | 6 % (8/129)                              | 0,006                  | 38 % (12/32)                                                                                                 | 7 % (2/27)                                                  | 0,007                  |
| Genotyp 2,<br>3                                                                                                                                                                                                           | 44 % (35/80)                                                          | 43 % (33/76)                             | 0,88                   | 53 % (10/19)                                                                                                 | 47 % (7/15)                                                 | 0,730                  |

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: osoby < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a osoby ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre pacientov > 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.

### *Pacienti s relapsom*

Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou IntronA alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k IntronA zvýšilo až desaťnásobne účinnosť IntronA použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zistovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

### *Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby*

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 462 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

### Chronická hepatitída C v populácii detí a dospievajúcich

U detí a dospievajúcich boli vykonané tri klinické skúšania; dve so štandardným interferónom a ribavirínom a jedno s pegylovaným interferónom a ribavirínom. Pacienti, ktorí dostávali IntronA a ribavirín, mali nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí dostávali pegylovaný interferón alfa-2b a ribavirín.

Deti a dospievajúci vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospievajúcich podobné ako u dospelých. Pretože z týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

| <b>Tabuľka 5</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospievajúcich |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | <b>IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne<br/>+<br/>ribavirín 15 mg/kg/deň</b> |
| Celková odpoveď <sup>a</sup> (n = 118)                                                         | 54 (46 %)*                                                                          |
| Genotyp 1 (n = 92)                                                                             | 33 (36 %)*                                                                          |
| Genotyp 2/3/4 (n = 26)                                                                         | 21 (81 %)*                                                                          |

\*Počet (%) pacientov

<sup>a</sup>Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

#### Údaje o dlhodobej účinnosti

Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrických skúšaniach so štandardným interferénom. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferénom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferénom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplanov-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferénom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve. SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferénom alfa-2b s ribavirínom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu s následným ústupom hepatálnej infekcie a klinickým „vyliečením“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

#### Výsledky z klinického skúšania vykonaného s pegylovaným interferénom alfa-2b a ribavirínom

V multicentrickom skúšaní boli deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA liečení peginterferénom alfa-2b v dávke 60 µg/m<sup>2</sup> raz týždenne a ribavirínom v dávke 15 mg/kg na deň počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie peginterferónu alfa-2b a ribavirínu (pozri SPC peginterferónu alfa-2b a ribavirínu, časť 4.4). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 6**.

| <b>Tabuľka 6</b> Stupne pretrvávajúcej virologickej odpovede (n <sup>a,b</sup> (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby<br>n = 107 |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                         | <b>24 týždňov</b> | <b>48 týždňov</b> |
| Všetky genotypy                                                                                                                                                                         | 26/27 (96 %)      | 44/80 (55 %)      |
| Genotyp 1                                                                                                                                                                               | -                 | 38/72 (53 %)      |
| Genotyp 2                                                                                                                                                                               | 14/15 (93 %)      | -                 |
| Genotyp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                  | 12/12 (100 %)     | 2/3 (67 %)        |
| Genotyp 4                                                                                                                                                                               | -                 | 4/5 (80 %)        |

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže (≥ 600 000 IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika IntronA sa študovala u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C<sub>max</sub> sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali IntronA v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titre sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli obvykle spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

### Populácia detí a dospelých

Farmakokinetické vlastnosti injekcií IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 7**. Farmakokinetika IntronA a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospelých podobná.

| <b>Tabuľka 7</b> Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C |                                                                               |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                             | <b>Ribavirín</b><br>15 mg/kg/deň rozdelený<br>do 2 dielčích dávok<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 MIU/m <sup>2</sup> 3-krát týždenne<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (hod)                                                                                                                                       | 1,9 (83)                                                                      | 5,9 (36)                                                           |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                     | 3 275 (25)                                                                    | 51 (48)                                                            |
| AUC*                                                                                                                                                         | 29 774 (26)                                                                   | 622 (48)                                                           |
| Zdanlivý klírens l/hod/kg                                                                                                                                    | 0,27 (27)                                                                     | Nerobný                                                            |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC<sub>0-24</sub>(IU.hod/ml) pre IntronA

### Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druhovo špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b počas doby až do troch

mesiacov nepreukázalo žiadnu toxicitu u myši, potkanov a králikov. Denné dávkovanie 20 x 10<sup>6</sup> IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní 100 x 10<sup>6</sup> IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>. Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

#### IntronA s ribavirínom

Nevykonal sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (ak sa IntronA podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SPC lieku Rebetol).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hydrogenfosforečnan sodný bezvodý  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
dihydrát edetanu disodného  
chlorid sodný  
metakrezol  
polysorbát 80  
voda na injekcie

### **6.2 Inkompatibilita**

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

2 roky.

Po prvom otvorení obalu: Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

3 ml roztoku (zodpovedajúceho 18 MIU) obsiahnutého vo viacdávkovej injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).

IntronA sa dodáva ako:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami, 72 injekčnými ihlami a 144 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

IntronA injekčný alebo infúzny roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z injekčnej liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (pozri „Ako si sám podať IntronA“).

Príprava IntronA na intravenóznú infúziu: Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte, či IntronA, injekčný alebo infúzny roztok, neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka injekčného alebo infúzneho roztoku obsahuje 25 miliónov IU rekombinantného interferónu alfa-2b vyrobeného v *E. coli* technológiou rekombinácie DNA v 2,5 ml roztoku.

Jeden ml roztoku obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný alebo infúzny roztok.  
Číry a bezfarebný roztok.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

#### Chronická hepatitída B

Liečba dospelých pacientov s chronickou hepatitídou B s pridruženými znakmi replikácie vírusu hepatitídy B (prítomnosť DNA vírusu hepatitídy B (HBV-DNA) a antigénu hepatitídy B (HBeAg), zvýšenou alanínaminotransferázou (ALT) a histologicky dokázaným aktívnym zápalom a/alebo fibrózou pečene.

#### Chronická hepatitída C

Pred začatím liečby s liekom IntronA sa majú zväžiť výsledky z klinických skúšaní porovnávajúcich IntronA s pegylovaným interferónom (pozri časť 5.1).

#### *Dospelí pacienti*

IntronA je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C, ktorí majú zvýšené transaminázy bez dekompenzácie pečene a ktorí majú pozitívnu vírusovú RNA pre hepatitídu C (HCV-RNA) (pozri časť 4.4).

Najlepší spôsob ako použiť IntronA v tejto indikácii je v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov a staršie a dospievajúci*

IntronA je indikovaný, ako súčasť kombinovaného liečebného režimu s ribavirínom, na liečbu detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktoré majú chronickú hepatitídu C, neboli ešte liečené, nemajú dekompenzáciu pečene a sú pozitívne na HCV-RNA.

Pri rozhodovaní, či liečbu posunúť do dospelosti, je dôležité zohľadniť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.

Rozhodovanie o liečbe sa má robiť individuálne pre každý prípad (pozri časť 4.4).

#### Vlasatobunková leukémia

Liečba pacientov s vlasatobunkovou leukémiou.

### Chronická myeloidná leukémia

#### *Monoterapia*

Liečba dospelých pacientov s chromozómom Philadelphia alebo s chronickou myeloidnou leukémiou s pozitívnou translokáciou bcr/abl.

Klinické skúsenosti ukazujú, že u väčšiny liečených pacientov možno dosiahnuť veľkú/malú hematologickú a cytogenetickú odozvu. Veľká cytogenetická odozva je definovaná ako < 34 % Ph+ leukemických buniek v kostnej dreni, zatiaľ čo malá odozva je  $\geq 34\%$ , ale < 90 % Ph+ buniek v dreni.

#### *Kombinovaná liečba*

Kombinácia interferónu alfa-2b a cytarabínu (Ara-C), podávaná počas prvých 12 mesiacov liečby, preukázala, v porovnaní s monoterapiou interferónom alfa-2b, signifikantné zvýšenie výskytu veľkej cytogenetickej odozvy a signifikantné predĺženie celkového prežívania po troch rokoch.

### Mnohopočetný myelóm

Ako udržiavacia liečba u pacientov, ktorí po počiatočnej indukčnej chemoterapii dosiahli objektívnu remisiu (viac ako 50 %-nú redukciu myelómového proteínu).

Súčasnú klinickú skúsenosť ukazujú, že udržiavacia liečba interferónom alfa-2b predlžuje fázu stabilizácie; avšak vplyv na celkové prežívanie nebol presvedčivo preukázaný.

### Folikulárny lymfóm

Liečba folikulárneho lymfómu s vysokou záťažou nádorom ako doplnok k vhodnej kombinácii indukčnej chemoterapie typu CHOP. Vysoké zaťaženie nádorom je definované ako také, ktoré spĺňa najmenej jedno z nasledovného: objemná nádorová hmota ( $> 7$  cm), výskyt v troch alebo viacerých uzlových miestach (každé  $> 3$  cm), systémové príznaky (úbytok hmotnosti  $> 10\%$ , pyrexia  $> 38^\circ\text{C}$  trvajúca viac ako 8 dní alebo nočné potenie), zväčšenie sleziny pod pupok, syndróm obštrukcie alebo kompresie veľkého orgánu, orbitálne alebo epidurálne postihnutie, serózna efúzia alebo leukémia.

### Karcinoidný nádor

Liečba karcinoidných nádorov s metastázami v lymfatických uzlinách alebo v pečeni a s „karcinoidným syndrómom“.

### Malígný melanóm

Ako adjuvantná liečba u pacientov, ktorí sú po chirurgickom zákroku bez ochorenia, ale majú vysoké riziko systémovej recidívy, napr. pacienti s primárnym alebo recidivujúcim postihnutím (klinickým alebo patologickým) lymfatických uzlín.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba musí byť iniciovaná lekárom, skúseným v manažmente daného ochorenia.

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Má sa vybrať primeraná dávkovacia forma a sila.

Ak sa v priebehu liečby IntronA pre hociktorú indikáciu prejavia nežiaduce udalosti, upravte dávkovanie alebo liečbu dočasne, až do zmiernenia nežiaducich udalostí, prerušte. Ak po náležitom upravení dávky vznikne pretrvávajúca alebo recidivujúca neznášanlivosť alebo ak choroba postupuje, ukončíte liečbu IntronA. Je v právomoci lekára rozhodnúť o tom, aby si pacient, pri udržiavacej liečbe, ktorá sa podáva subkutánne, podával liek sám.

### Chronická hepatitída B

Odporúčaná dávka je v rozsahu 5 až 10 miliónov IU podávaných podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 4 až 6 mesiacov.

Podávaná dávka sa musí redukovať o 50 %, ak sa vyskytnú hematologické poruchy (biele krvinky  $< 1\,500/\text{mm}^3$ , granulocyty  $< 1\,000/\text{mm}^3$ , trombocyty  $< 100\,000/\text{mm}^3$ ). Liečba sa musí ukončiť

v prípade závažnej leukopénie ( $< 1\,200/\text{mm}^3$ ), závažnej neutropénie ( $< 750/\text{mm}^3$ ) alebo závažnej trombocytopenie ( $< 70\,000/\text{mm}^3$ ).

U všetkých pacientov, u ktorých sa nepozoruje žiadne zlepšenie sérovej HBV-DNA po 3 až 4 mesiacoch liečby (pri podávaní maximálne tolerovanej dávky), ukončíte liečbu IntronA.

### Chronická hepatitída C

#### *Dospelí*

IntronA sa podáva podkožne v dávke 3 milióny IU trikrát týždenne (každý druhý deň) dospelým pacientom, či už sa podáva ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom.

#### *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci*

IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> sa podáva subkutánne 3-krát týždenne (každý druhý deň) v kombinácii s kapsulami alebo perorálnym roztokom ribavirínu, podávaným perorálne v dvoch dielčích dávkach spolu s jedlom (ráno a večer).

(Dávkovanie kapsúl ribavirínu a návody na úpravu dávky pri kombinovanej liečbe pozri v súhrne charakteristických vlastností, ďalej len „SPC“, lieku s ribavirínom. U pediatrických pacientov, ktorí vážia  $< 47$  kg alebo nie sú schopní prehĺtať kapsuly sa, prosím, oboznámte aj s SPC lieku ribavirín perorálny roztok.)

#### *Pacienti s recidívou (dospelí)*

IntronA sa podáva v kombinácii s ribavirínom. Na základe výsledkov z klinických štúdií, v ktorých sú údaje zo 6-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom počas 6 mesiacov.

#### *Dosiaľ neliečení pacienti (dospelí)*

Účinnosť IntronA sa zvýši, keď sa podáva v kombinácii s ribavirínom. IntronA sa musí podávať samostatne, predovšetkým v prípade intolerancie alebo kontraindikácie ribavirínu.

#### *- IntronA v kombinácii s ribavirínom*

Na základe výsledkov klinických skúšaní, z ktorých sú údaje z 12-mesačnej liečby, sa odporúča, aby pacienti boli liečení IntronA v kombinácii s ribavirínom najmenej počas 6 mesiacov.

Liečba má pokračovať ďalších 6 mesiacov (t. j. celkovo 12 mesiacov) u pacientov, ktorí majú negatívnu HCV-RNA v 6. mesiaci, genotyp vírusu 1 (stanovené vo vzorke pred liečbou) a vysokú záťaž vírusom pred liečbou.

Pred predĺžením liečby na 12 mesiacov treba vziať do úvahy ďalšie negatívne prognostické faktory (vek  $> 40$  rokov, mužské pohlavie, mostíková fibróza).

Počas klinických skúšaní pacienti, u ktorých nedošlo k virologickej odozve po 6-mesačnej liečbe (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie), sa nestali trvalo virologicky odpovedajúcimi (HCV-RNA pod dolnou hranicou detekcie šesť mesiacov po ukončení liečby).

#### *- Samotný IntronA*

Optimálne trvanie liečby samotným IntronA nie je zatiaľ úplne stanovené, ale odporúča sa liečba 12 až 18 mesiacov.

Odporúča sa, aby pacienti boli liečení samotným IntronA aspoň počas 3 až 4 mesiacov, kedy sa má zistiť stav HCV-RNA. Liečba má pokračovať u pacientov, u ktorých sa nájde negatívna HCV-RNA.

#### *Dosiaľ neliečení pacienti (deti a dospievajúci)*

Účinnosť a bezpečnosť IntronA v kombinácii s ribavirínom sa študovala u detí a dospievajúcich, ktorí mali chronickú hepatitídu C a neboli ešte liečení.

Dĺžka liečby u detí a dospievajúcich

- Genotyp 1: Odporúčané trvanie liečby je jeden rok. U pacientov, u ktorých sa nedosiahla virologická odpoveď po 12 týždňoch, sa pretrvávajúca virologická odpoveď dosiahne len veľmi nepravdepodobne (negatívna prediktívna hodnota 96 %). Preto sa odporúča, aby deti a dospievajúci pacienti, ktorí dostávajú kombináciu IntronA/ribavirín, ukončili liečbu, ak v 12. týždni ich HCV-RNA poklesne o  $< 2 \log_{10}$  v porovnaní s hodnotou pred liečbou, alebo ak majú detegovateľnú HCV-RNA v 24. týždni liečby.
- Genotyp 2 alebo 3: Odporúčané trvanie liečby je 24 týždňov.

#### Vlasatobunková leukémia

Odporúčaná dávka je 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň), tak u pacientov po splenektómii, ako aj bez splenektómie. U väčšiny pacientov s vlasatobunkovou leukémiou sa v priebehu jedného až dvoch mesiacov liečby IntronA dostaví normalizácia jedného alebo viacerých hematologických parametrov. Zlepšenie všetkých troch hematologických parametrov (počet granulocytov, počet krvných doštičiek a hladina hemoglobínu) môže vyžadovať šesť a viac mesiacov liečby. Tento dávkovací režim sa musí zachovať, pokiaľ choroba rýchlo neprogreduje alebo pokiaľ sa neobjaví závažná intolerancia.

#### Chronická myeloidná leukémia

Odporúčaná dávka IntronA je 4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná denne podkožne. U niektorých pacientov sa ukázala byť prospešnou liečba IntronA 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných denne podkožne spolu s cytarabínom (Ara-C) 20 mg/m<sup>2</sup> podávaným denne podkožne 10 dní za mesiac (do maximálnej dennej dávky 40 mg). Keď je počet bielych krviniek pod kontrolou, podávajte maximálne tolerovanú dávku IntronA (4 až 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne), aby sa udržala hematologická remisia.

Ak sa nedosiahla aspoň čiastočná hematologická remisia alebo klinicky zmysluplná cytoredukcia, liečbu IntronA treba ukončiť po 8 až 12 týždňoch.

#### Mnohopočetný myelóm

##### Udržiavacia liečba

U pacientov, ktorí sú po počiatočnej indukčnej chemoterapii vo fáze stabilizácie ochorenia (viac ako 50 %-ná redukcia myelómového proteínu), možno podávať interferón alfa-2b v monoterapii podkožne v dávke 3 milióny IU/m<sup>2</sup> trikrát týždenne (každý druhý deň).

#### Folikulárny lymfóm

Doplňkovo k chemoterapii možno podávať podkožne interferón alfa-2b v dávke 5 miliónov IU trikrát týždenne (každý druhý deň) počas 18 mesiacov. Odporúčajú sa režimy typu CHOP, ale k dispozícii sú klinické skúsenosti len s CHVP (kombinácia cyklofosfamidu, doxorubicínu, tenipozidu a prednizolónu).

#### Karcinoidný nádor

Zvyčajná dávka je 5 miliónov IU (3 až 9 miliónov IU) podávaná podkožne trikrát týždenne (každý druhý deň). Pacienti s pokročilým ochorením môžu vyžadovať dennú dávku 5 miliónov IU. Liečbu treba dočasne prerušiť počas chirurgického zákroku a po ňom. Liečba môže pokračovať tak dlho, ako dlho pacient odpovedá na liečbu interferónom alfa-2b.

#### Malígnny melanóm

Ako indukčná liečba sa interferón alfa-2b podáva intravenózne v dávke 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia; vypočítaná dávka interferónu alfa-2b sa pridá do injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) a podá sa ako 20-minútová infúzia (pozri časť 6.6). Ako udržiavacia liečba sa odporúča dávka 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaná podkožne tri dni v týždni (každý druhý deň) počas 48 týždňov.

Ak sa v priebehu liečby interferónom alfa-2b vyskytnú závažné nežiaduce udalosti, najmä ak granulocyty klesnú na  $< 500/\text{mm}^3$  alebo alanínaminotransferáza/aspartátaminotransferáza (ALT/AST) stúpne na  $> 5$ -násobok hornej hranice normálu, dočasne prerušte liečbu, až pokiaľ nežiaduca udalosť neustúpi. Liečba interferónom alfa-2b sa má znovu začať s 50 % predchádzajúcej dávky. Ak

intolerancia pretrváva aj po úprave dávky alebo ak granulocyty klesnú na  $< 250/\text{mm}^3$  alebo ALT/AST stúpne na  $> 10$ -násobok hornej hranice normálu, liečbu interferónom alfa-2b ukončíte.

Hoci optimálna (minimálna) dávka pre plný klinický prínos nie je známa, pacienti sa musia liečiť odporúčanou dávkou, prípadne redukovanou z dôvodu toxicity, ako je vyššie opísané.

IntronA sa môže podať jednorazovou injekčnou striekačkou zo skla alebo z plastu.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Predchádzajúce závažné ochorenie srdca v anamnéze, napr. nekontrolované kongestívne zlyhávanie srdca, čerstvý infarkt myokardu, závažné arytmie.
- Závažná renálna alebo hepatálna dysfunkcia, vrátane tej, ktorá je spôsobená metastázami.
- Epilepsia a/alebo zhoršená funkcia centrálného nervového systému (CNS) (pozri časť 4.4).
- Chronická hepatitída s dekompenzovanou cirhózou pečene.
- Chronická hepatitída u pacientov, ktorí sú alebo nedávno boli liečení imunosupresívami, okrem prípadu vysadenia krátkodobo podávaných kortikosteroidov.
- Autoimunitná hepatitída, anamnéza autoimunitnej choroby, príjemcovia transplantátov s potlačenou imunitou.
- Predchádzajúce ochorenie štítnej žľazy, pokiaľ nie je kontrolovateľné konvenčnou liečbou.
- Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom.

#### *Deti a dospelávajúci*

- Závažné psychické ochorenie, či už prebiehajúce alebo v anamnéze, najmä závažná depresia, samovražedné myšlienky alebo pokus o samovraždu.

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém (CNS)**

U niektorých pacientov sa pozorovali závažné účinky na CNS, zvlášť depresia, samovražedné myšlienky a pokus o samovraždu, a to počas liečby IntronA, a tiež po jej ukončení, hlavne počas 6 mesiacov následného sledovania. U detí a dospelávajúcich liečených IntronA v kombinácii s ribavirínom boli, počas liečby a následného 6-mesačného sledovania po liečbe, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu hlásené, v porovnaní s dospelými pacientmi, častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospelávajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť). Počas liečby interferónmi alfa boli pozorované aj iné účinky na CNS, vrátane agresívneho správania (niekedy namiereného proti druhým, ako sú vražedné myšlienky), bipolárnych porúch, mánie, zmätenosti a zmien mentálneho stavu. Pacienti musia byť starostlivo sledovaní, či u nich nevznikajú akékoľvek prejavy alebo príznaky psychických porúch. Ak sa takéto príznaky objavia, predpisujúci lekár si musí uvedomiť možnú závažnosť týchto nežiaducich účinkov a je potrebné zvážiť primeraný liečebný manažment. Ak psychické príznaky pretrvávajú alebo sa zhoršujú alebo sa zistia samovražedné myšlienky alebo pomýšľanie na vraždu, odporúča sa liečbu IntronA ukončiť a pacienta sledovať, a ak je to potrebné, začať psychiatrickú liečbu.

#### *Pacienti so závažnými psychickými ochoreniami - prebiehajúcimi alebo v anamnéze:*

Ak sa považuje liečba interferónom alfa-2b za potrebnú u dospelých pacientov so závažným psychickým ochorením, prebiehajúcim alebo v anamnéze, má sa s ňou začať až po uistení sa o primeranom individualizovanom diagnostickom a terapeutickom zvládnutí psychického ochorenia.

- Použitie interferónu alfa-2b u detí a dospelávajúcich so závažným psychickým ochorením, či už prebiehajúcim alebo v anamnéze, je kontraindikované (pozri časť 4.3).

#### *Pacienti s užívaním/zneužívaním návykových látok:*

Pacienti infikovaní HCV, u ktorých sa súčasne vyskytuje porucha v súvislosti s užívaním návykových látok (alkohol, konope, atď.), majú zvýšené riziko rozvoja psychických porúch alebo zhoršenia už existujúcich psychických porúch, keď sa liečia interferónom alfa. Ak je u týchto pacientov liečba interferónom alfa považovaná za nevyhnutnú, prítomnosť psychických komorbidít a potenciál pre ďalšie užívanie návykových látok majú byť dôkladne posúdené a primerane zvládnuté pred začatím liečby. Ak je to nevyhnutné, má sa na posúdenie, liečbu a sledovanie pacienta zväziť interdisciplinárny prístup vrátane poskytovateľa zdravotnej starostlivosti v odbore psychiatria alebo špecialistu na liečbu závislosti. Pacienti majú byť starostlivo sledovaní počas liečby a aj po skončení liečby. V prípade opätovného výskytu alebo rozvoja psychických porúch a užívania návykových látok sa odporúča včasná intervencia.

#### **Populácia detí a dospelých: Rast a vývin (chronická hepatitída C)**

Počas trvania kombinovanej liečby interferónom (štandardný a pegylovaný)/ribavirínom, trvajúcej až do 48 týždňov u pacientov vo veku 3 až 17 rokov, bola strata telesnej hmotnosti a inhibícia rastu častá (pozri časti 4.8 a 5.1). Dlhodobejšie údaje dostupné u detí liečených kombinovanou liečbou so štandardným interferónom/ribavirínom tiež ukazujú na značnú retardáciu rastu (zníženie percentilu telesnej výšky o > 15 percentilov v porovnaní na začiatku) u 21 % detí (n = 20) napriek tomu, že boli viac ako 5 rokov bez liečby. Výsledná telesná výška bola dostupná u 14 z týchto detí a preukázala, že 10 až 12 rokov po ukončení liečby 12 detí naďalej vykazovalo deficit telesnej výšky > 15 percentilov.

#### *Hodnotenie prínosu/rizika u detí pre každý prípad*

Očakávaný prínos liečby sa má starostlivo zväziť vzhľadom na bezpečnostné zistenia, pozorované u detí a dospelých v klinických skúšaníach (pozri časti 4.8 a 5.1).

- Je dôležité zväziť, že kombinovaná liečba indukuje inhibíciu rastu, ktorá u niektorých pacientov viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti.
- Toto riziko sa má zväziť vzhľadom na charakteristiku ochorenia dieťaťa, ako sú znaky progresie ochorenia (významná fibróza), súbežné ochorenia, ktoré môžu negatívne ovplyvniť progresiu ochorenia (ako je koinfekcia HIV), ako aj prognostické faktory odpovede (HCV genotyp a záťaž vírusom).

Vždy, keď je to možné, má sa dieťa liečiť po náhlom raste v puberte, aby sa znížilo riziko inhibície rastu. Nie sú dostupné údaje o dlhodobých účinkoch na pohlavné dospelovanie.

#### *Hypersenzitívne reakcie*

Počas liečby IntronA sa zriedkavo pozorovali akútne reakcie z precitlivenosti na interferón alfa-2b (napr. urtikária, angioedém, bronchokonstrikcia, anafylaxia). Ak sa takáto reakcia vyskytne, ukončíte liečbu a nasadíte príslušnú terapiu. Prechodné vyrážky nevyžadujú prerušenie liečby.

#### *Nežiaduce udalosti zahŕňajúce predĺženie koagulačných parametrov a abnormality pečene*

Stredne ťažké až ťažké nežiaduce udalosti si môžu vyžadovať úpravu pacientovho režimu dávkovania alebo, v niektorých prípadoch, ukončenie liečby s IntronA. IntronA zvyšuje riziko dekompenzácie pečene a úmrtnú u pacientov s cirhózou.

Ukončíte liečbu s IntronA u pacientov s chronickou hepatitídou, u ktorých dôjde k predĺženiu koagulačných parametrov, čo môže indikovať dekompozíciu pečene.

Každý pacient, u ktorého počas liečby IntronA vzniknú abnormality funkcie pečene, musí byť starostlivo sledovaný a liečba sa musí prerušiť, ak prejavy a príznaky progredujú.

U pacientov s cirhózou sa majú starostlivo sledovať pečeňové enzýmy a funkcia pečene.

#### *Hypotenzia*

Počas liečby IntronA alebo až do dvoch dní po liečbe sa môže vyskytnúť hypotenzia, a táto si môže vyžadovať podpornú liečbu.

#### *Potreba primeranej hydratácie*

U pacientov liečených IntronA sa musí udržiavať primeraná hydratácia, nakoľko u niektorých pacientov bola pozorovaná hypotenzia z deplécie tekutín. Môže byť potrebná náhrada tekutín.

### *Pyrexia*

Aj keď pyrexia môže byť spojená s „flu-like“ syndrómom, ktorý je často hlásený pri liečbe interferónom, musia sa vylúčiť iné príčiny pretrvávajúcej pyrexie.

### *Pacienti s oslabeným zdravotným stavom*

IntronA treba používať opatrne u pacientov s oslabeným zdravotným stavom, ako sú stavy po prekonanej pľúcnej chorobe (napr. chronická obštrukčná choroba pľúc) alebo diabetes mellitus s náchylnosťou ku ketoacidóze. Opatrne treba postupovať aj u pacientov s poruchami koagulácie (napr. tromboflebitída, pľúcna embólia) alebo so závažnou myelosupresiou.

### *Pľúcne stavy*

U pacientov liečených interferónom alfa vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, sa zriedkavo pozorovali pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, niekedy vedúce k úmrtiu. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď bola s interferónom alfa súčasne podávaná čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.5). Každému pacientovi, u ktorého sa vyvinie pyrexia, kašeľ, dyspnoe alebo iné dýchacie príznaky, je potrebné urobiť röntgen hrudníka. Ak röntgen ukáže pľúcne infiltráty alebo ak sa ukážu príznaky zníženia pľúcnych funkcií, treba pacienta starostlivo sledovať a, ak je to potrebné, ukončiť liečbu interferónom alfa. Hoci toto bolo častejšie hlásené u pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom alfa, bolo to tiež hlásené u pacientov s onkologickými ochoreniami liečených interferónom alfa. Okamžité ukončenie podávania interferónu alfa a liečba kortikosteroidmi sa zdá byť spojená s ústupom pľúcnych nežiaducich udalostí.

### *Očné nežiaduce príhody*

Nežiaduce udalosti týkajúce sa oka (pozri časť 4.8), vrátane sietnicového krvácania, vatovitých škvŕn, serózneho odlúpenia sietnice a obštrukcie sietnicovej artérie alebo vény, boli hlásené v zriedkavých prípadoch po liečbe interferónmi alfa. Všetkým pacientom sa musí urobiť pred začiatkom liečby očné vyšetrenie. Každý pacient, ktorý sa sťažuje na zmeny ostrosti zraku alebo zorného poľa, alebo sa v priebehu liečby IntronA sťažuje na iné oftalmologické príznaky, musí bezodkladne absolvovať kompletné očné vyšetrenie. Počas liečby IntronA sa odporúča pravidelne robiť očné vyšetrenie, obzvlášť u pacientov s chorobami, ktoré môžu byť spojené s retinopatiou, ako je diabetes mellitus alebo hypertenzia. Ukončenie liečby IntronA treba zvážiť u pacientov, u ktorých sa vyvinú nové alebo sa zhoršia už existujúce očné poruchy.

### *Otupenie, kóma a encefalopatia*

Významnejšie otupenie a kóma, vrátane prípadov encefalopatie, boli pozorované u niektorých pacientov, zvyčajne starších, liečených vyššími dávkami. Hoci tieto účinky sú všeobecne reverzibilné, u niekoľko málo pacientov si ich vymiznutie vyžiadalo až tri týždne. Veľmi zriedka sa pri vysokých dávkach IntronA vyskytli krče.

### *Pacienti s existujúcimi abnormalitami srdca*

Dospelí pacienti s anamnézou kongestívneho zlyhávania srdca, infarktu myokardu a/alebo predchádzajúcich alebo súčasných arytmií, ktorí si vyžadujú liečbu IntronA, musia byť pozorne sledovaní. Odporúča sa urobiť pacientom, ktorí majú už existujúce srdcové abnormality a/alebo pokročilé stupne rakoviny, elektrokardiografické vyšetrenie predtým, než sa začnú liečiť, a tiež v priebehu liečby. Srdcové arytmie (predovšetkým supraventrikulárne) zvyčajne reagujú na konvenčnú liečbu, ale môžu si vyžadovať aj prerušenie liečby IntronA. K dispozícii nie sú údaje u detí alebo dospievajúcich s anamnézou ochorenia srdca.

### *Hypertriglyceridémia*

Pozorovaná bola hypertriglyceridémia, niekedy závažná, alebo zhoršenie hypertriglyceridémie. Odporúča sa preto sledovať hladiny lipidov.

### *Pacienti s psoriázou a sarkoidózou*

Vzhľadom na hlásenia o exacerbácii už existujúceho psoriatického ochorenia a sarkoidózy sa odporúča použiť IntronA u pacientov s psoriázou alebo sarkoidózou iba vtedy, ak potenciálny prínos zdôvodní možné riziko.

### *Odmietnutie transplantátu obličky a pečene*

Predbežné údaje naznačujú, že liečba interferónom alfa môže byť spojená so zvýšeným výskytom odmietnutia transplantátu obličky. Bolo tiež hlásené odmietnutie transplantovanej pečene.

### *Autoprotílátky a autoimunitné ochorenia*

Počas liečby interferónmi alfa bol hlásený vývoj autoprotílátok a autoimunitné poruchy. Pacienti predisponovaní na vznik autoimunitných porúch môžu mať riziko väčšie. Pacienti s prejavmi a príznakmi, ktoré zodpovedajú autoimunitným poruchám, musia byť pozorne zhodnotení a pomer prínosu a rizika pokračujúcej interferónovej liečby má byť hodnotený opakovane (pozri aj časť 4.4 Chronická hepatitída C, Monoterapia (abnormality štítnej žľazy) a 4.8).

U pacientov s chronickou hepatitídou C liečených interferónom boli hlásené prípady Vogtovho-Koyanagiho-Haradovho (VKH) syndrómu. Tento syndróm je granulomatózne zápalové ochorenie postihujúce oči, sluchový aparát, mozgomiešne blany a kožu. Pri podozrení na VKH syndróm sa antivírusová liečba má vysadiť a je potrebné zvážiť liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.8).

### Súbežná chemoterapia

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosfamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania), ktorá môže ohrozovať život alebo mať fatálne následky, ako dôsledok súčasne podávaného lieku. Najčastejšie hlásené, potenciálne život ohrozujúce alebo fatálne, nežiaduce účinky zahŕňajú mukozitídu, hnačku, neutropéniu, zhoršenie funkcie obličiek a poruchy elektrolytov. Vzhľadom na riziko zvýšenej toxicity sa vyžaduje starostlivé nastavenie dávkovania IntronA a súčasne podávaných chemoterapeutík (pozri časť 4.5). Keď sa IntronA používa súbežne s hydroxyureou, frekvencia a závažnosť kožnej vaskulitidy môže byť zvýšená.

### Chronická hepatitída C

#### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ak sa má IntronA podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatitídou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

V štúdiách chronickej hepatitídy C všetci pacienti pred zaradením do štúdie podstúpili biopsiu pečene, ale v niektorých prípadoch (t. j. u pacientov s genotypom 2 a 3) môže byť liečba možná aj bez histologického potvrdenia. Potreba biopsie pred zahájením liečby sa musí overiť v aktuálnych liečebných postupoch.

#### *Monoterapia*

Zriedkavo vznikli u dospelých pacientov s chronickou hepatitídou C liečených IntronA abnormality štítnej žľazy, buď hypotyreóza, alebo hypertyreóza. V klinických štúdiách s IntronA sa celkovo u 2,8 % pacientov vyvinuli abnormality štítnej žľazy. Abnormality boli zvládnuté konvenčnou liečbou dysfunkcie štítnej žľazy. Mechanizmus, ktorým IntronA mení stav štítnej žľazy, nie je známy. Pred začatím liečby chronickej hepatitídy C IntronA vyhodnoťte sérovú hladinu hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). Každá abnormalita štítnej žľazy, zistená v tom čase, sa musí liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné hladinu TSH udržiavať liekmi v normálnych medziach. Ak sa počas liečby IntronA u pacienta prejaví príznaky novej dysfunkcie štítnej žľazy, je potrebné zistiť hladinu TSH. Ak je prítomná dysfunkcia štítnej žľazy, možno v liečbe IntronA pokračovať, ak možno liekmi udržať hladinu TSH v normálnych hodnotách. Ukončenie liečby IntronA nevedlo k reverzii dysfunkcie štítnej žľazy, ktorá sa vyskytla počas liečby (pozri tiež Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich).

#### *Špecifické doplnkové monitorovanie štítnej žľazy detí a dospievajúcich*

Približne u 12 % detí liečených interferónom alfa-2b a ribavirínom v kombinovanej liečbe sa vyvinulo zvýšenie hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu (TSH). U ďalších 4 % došlo k prechodnému zníženiu pod dolnú hranicu normálu. Pred začatím liečby IntronA, sa majú vyhodnotiť hladiny TSH a všetky prítomné abnormality štítnej žľazy sa musia liečiť konvenčnou liečbou. Liečbu IntronA možno začať, ak je možné liekmi udržať hladiny TSH v rámci normálneho rozmedzia. Počas liečby interferónom alfa-2b a ribavirínom sa pozorovala dysfunkcia štítnej žľazy. Ak sa odhalia abnormality štítnej žľazy, má sa vyhodnotiť stav pacientovej štítnej žľazy a liečiť ho, ak je to klinicky potrebné.

Deti a dospievajúci sa majú monitorovať každé 3 mesiace na znaky dysfunkcie štítnej žľazy (napr. TSH).

#### *HCV/HIV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných HIV, ktorí dostávajú vysoko aktívnu antiretrovírusovú liečbu (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), môže byť zvýšené riziko vzniku laktátovej acidózy. Ak sa pridáva IntronA a ribavirín k HAART, treba postupovať opatrne (pozri SPC lieku s ribavirínom). U pacientov liečených kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môže byť zvýšené riziko rozvoja anémie.

Koinfikovaní pacienti s pokročilou cirhózou pečene, ktorí dostávajú HAART, môžu mať zvýšené riziko dekompenzácie pečene a smrti. V tejto podskupine pacientov pridanie liečby samotnými interferónmi alfa alebo v kombinácii s ribavirínom môže riziko zvýšiť.

#### *HCV/HBV koinfekcia*

U pacientov koinfikovaných vírusmi hepatitídy B a C liečených interferónom sa hlásili prípady reaktívácie hepatitídy B (niektoré so závažnými následkami). Zdá sa, že frekvencia takejto reaktívácie je nízka.

Všetci pacienti sa musia pred začatím liečby hepatitídy C interferónom vyšetriť na prítomnosť hepatitídy B; pacienti koinfikovaní hepatitídou B a C sa potom musia monitorovať a liečiť v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami.

#### *Poruchy zubov a ďasien*

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, suchosť v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Pacienti si majú dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne absolvovať zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, treba im poradiť, aby si po vracaní dôkladne vypláchli ústa.

#### Laboratórne vyšetrenia

U všetkých pacientov sa pred liečbou a periodicky počas systémovej liečby IntronA musia vykonať štandardné hematologické a biochemické vyšetrenia krvi (kompletný krvný obraz, diferenciálny leukogram, počet krvných doštičiek, elektrolyty, pečeňové enzýmy, sérové bielkoviny, sérový bilirubín a kreatinín v sére).

Počas liečby hepatitídy B alebo C sa odporúča vykonať vyšetrenia v 1., 2., 4., 8., 12. a 16. týždni, a potom každý druhý mesiac, počas celej liečby. Ak počas liečby IntronA narastie hladina ALT na hodnotu väčšiu alebo rovnú dvojnásobku hodnoty pred liečbou, možno v liečbe IntronA pokračovať len vtedy, ak sa nepozorujú prejavy a príznaky zlyhávania pečene. Počas obdobia, keď je ALT zvýšené, musia sa v dvojtyždňových intervaloch vyhodnocovať nasledovné vyšetrenia funkcie pečene: ALT, protrombínový čas, alkalická fosfatáza, albumín a bilirubín.

U pacientov liečených na malígnu melanóm, je potrebné sledovať funkciu pečene, počet bielych krviniek a diferenciál týždenne počas indukčnej fázy liečby a mesačne počas udržiavacej fázy liečby.

#### Vplyv na fertilitu

Interferón môže zhoršiť fertilitu (pozri časti 4.6 a 5.3).

#### Dôležité informácie o niektorých zložkách IntronA

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

## 4.5 Liekové a iné interakcie

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Narkotiká, hypnotiká alebo sedatíva je pri súbežnom použití s IntronA potrebné podávať s opatrnosťou.

Interakcie medzi IntronA a inými liekmi neboli doteraz úplne vyhodnotené. Opatrne treba postupovať pri podávaní IntronA v kombinácii s inými potenciálnymi myelosupresívami.

Interferóny môžu ovplyvniť oxidačný metabolický proces. To sa musí zohľadniť počas súčasnej liečby liekmi, ktoré sa metabolizujú touto cestou, ako sú xantínové deriváty teofylín alebo aminofylín. Počas súbežnej liečby xantínovými látkami sa musia sledovať hladiny teofylínu v sére a, ak je potrebné, upraviť dávku.

U pacientov liečených interferónom alfa, vrátane tých, ktorí boli liečení IntronA, boli zriedkavo pozorované pľúcne infiltráty, pneumonitída a pneumónia, občas vedúce k smrti. Etiológia nebola definovaná. Tieto príznaky boli hlásené častejšie, keď sa spolu s interferónom alfa podávala čínska bylinná liečba shosaikoto (pozri časť 4.4).

Podávanie IntronA v kombinácii s inými chemoterapeutikami (napr. Ara-C, cyklofosamid, doxorubicín, tenipozid) môže viesť k zvýšenému riziku toxicity (závažnosti a trvania) (pozri časť 4.4).

Ak sa má podávať IntronA v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s SPC lieku s ribavirínom.

Klinická štúdia skúmajúca kombináciu telbivudínu 600 mg denne s pegylovaným interferónom alfa-2a 180 mikrogramov raz týždenne formou subkutánneho podania ukázala, že táto kombinácia je spojená so zvýšeným rizikom vzniku periférnej neuropatie. Mechanizmus vzniku týchto udalostí nie je známy (pozri časti 4.3, 4.4 a 4.5 v SPC telbivudínu). Okrem toho nebola preukázaná bezpečnosť a účinnosť telbivudínu v kombinácii s interferónmi na liečbu chronickej hepatitídy B. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Ženy v reprodukčnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby. U žien liečených humánnym leukocytovým interferónom bola hlásená znížená koncentrácia estradiolu a progesterónu v sére.

IntronA sa musí používať s opatrnosťou u fertilných mužov.

### *Kombinovaná liečba s ribavirínom*

Ribavirín spôsobuje závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Mimoriadna opatrnosť sa musí venovať zabráneniu otehotnenia pacientok alebo partneriek pacientov, ktorí používajú IntronA v kombinácii s ribavirínom. Ženy v reprodukčnom veku musia počas liečby a 4 mesiace po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu. Pacienti mužského pohlavia alebo ich partnerky musia počas liečby a počas 7 mesiacov po jej ukončení používať účinnú antikoncepciu (pozri SPC lieku obsahujúceho ribavirín).

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití interferónu alfa-2b u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. IntronA možno použiť počas gravidity iba vtedy, keď očakávaný prínos opodstatňuje možné riziká pre plod.

### Kombinovaná liečba s ribavirínom

Liečba ribavirínom je kontraindikovaná u žien, ktoré sú tehotné.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa zložky tohoto lieku vylučujú do ľudského mlieka. Dojčenie sa má pred začatím liečby ukončiť vzhľadom na možné nežiaduce reakcie u dojčených detí.

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba poučiť, že sa u nich môže počas liečby IntronA objaviť únava, ospalosť alebo zmätenosť, a preto sa odporúča, aby sa vyvarovali vedeniu vozidiel a obsluhu strojov.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Ak sa IntronA má podávať v kombinácii s ribavirínom u pacientov s chronickou hepatítidou C, oboznámte sa aj s nežiaducimi účinkami spojenými s ribavirínom v SPC lieku s ribavirínom.

V klinických skúšaníach, vykonaných v širokom rozsahu indikácií aj dávkovania (od 6 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u vlasatobunkovej leukémie až po 100 miliónov IU/m<sup>2</sup>/týždeň u melanómu), boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi účinkami pyrexia, únava, bolesť hlavy a myalgia. Pyrexia a únava boli často reverzibilné v priebehu 72 hodín od prerušenia alebo ukončenia liečby.

### Dospelí

V klinických štúdiách vykonaných na populácii s hepatítidou typu C boli pacienti liečení liekom IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom počas jedného roka. Všetci pacienti v týchto skúšaníach dostávali IntronA 3 milióny IU trikrát týždenne. V **Tabuľke 1** je uvedená frekvencia výskytu nežiaducich účinkov hlásená pacientmi (súvisiacich s liečbou) z klinických skúšaní u predtým neliečených pacientov liečených počas 1 roka. Závažnosť bola spravidla mierna až stredná. Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 1** sú založené na skúsenostiach z klinických skúšaní a po uvedení lieku na trh. V rámci tried orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným názvom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ); neznáme. V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 1</b> Nežiaduce reakcie hlásené v priebehu klinických skúšaní alebo po uvedení IntronA samotného alebo v kombinácii s ribavirínom na trh |                                                                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                   | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Neznáme:                                                    | Faryngitída*, vírusová infekcia*<br>Bronchitída, sinusitída, herpes simplex (rezistencia),<br>rinitída<br>Bakteriálna infekcia<br>Pneumónia <sup>§</sup> , sepsa<br>Reaktivácia hepatitídy B u pacientov koinfikovaných<br>HCV/HBV |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                | Leukopénia<br>Trombocytopénia, lymfadenopatia, lymfopénia<br>Aplastická anémia<br>Čistá aplázia červených krviniek, idiopatická<br>trombocytopenická purpura, trombotická<br>trombocytopenická purpura                             |

|                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy imunitného systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:                                                  | Sarkoidóza, exacerbácia sarkoidózy<br>Systémový lupus erythematosus, vaskulitída, reumatoidná artritída (nová alebo zhoršená), Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane žihľavky, angioedému, bronchokonstrikcie, anafylaxie <sup>§</sup>                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                              | Hypotyreóza <sup>§</sup> , hypertyreóza <sup>§</sup><br>Diabetes, zhoršený diabetes                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                              | Anorexia<br>Hypokalcémia, dehydratácia, hyperurikémia, smäd<br>Hyperglykémia, hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , zvýšená chuť do jedla                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme:           | Depresia, insomnia, úzkosť, emocionálna labilita*, agitácia, nervozita<br>Zmätenosť, porucha spánku, znížené libido<br>Samovražedné myšlienky<br>Samovražda, pokusy o samovraždu, agresívne správanie (niekedy smerované voči iným), psychóza vrátane halucinácií<br>Pomýšľanie na vraždu, zmena mentálneho stavu <sup>§</sup> , mánia, bipolárne poruchy                                                            |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Menej časté:<br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme: | Závrat, bolesť hlavy, zhoršené sústredenie, sucho v ústach<br>Triaška, parestézia, hypoestézia, migréna, návaly tepla, ospalosť, poruchy chuti<br>Periférna neuropatia<br>Cerebrovaskulárne krvácanie, cerebrovaskulárna ischémia, záchvat, poruchy vedomia, encefalopatia<br>Mononeuropatie, kóma <sup>§</sup>                                                                                                      |
| <b>Poruchy oka</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Zriedkavé:<br><br>Neznáme:                                                 | Zahmlené videnie<br>Konjunktivitída, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy, bolesť oka<br>Sietnicové krvácanie <sup>§</sup> , retinopatie (vrátane makulárneho edému), upchanie retinálnej tepny alebo žily <sup>§</sup> , neuritída očného nervu, papiloedém, strata zrakovkej ostrosti alebo zúženie zrakového poľa, vatovité škvrny (škvrny podobné chumáču bavlny) <sup>§</sup><br>Serózne odlúpenie sietnice |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                  | Závrat, tinitus<br>Strata sluchu, porucha sluchu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b><br>Časté:<br>Menej časté:<br>Zriedkavé:<br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme:               | Palpitácia, tachykardia<br>Perikarditída<br>Kardiomyopatia<br>Infarkt myokardu, srdcová ischémia<br>Kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia, arytmia                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                                              | Hypertenzia<br>Periférna ischémia, hypotenzia <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br>Neznáme: | Dyspnoe*, kašeľ*<br>Krvácanie z nosa, poruchy dýchania, nazálna kongescia, výtok z nosa, neproduktívny kašeľ<br>Pľúcne infiltráty <sup>§</sup> , pneumonitída <sup>§</sup><br>Pľúcna fibróza, pľúcna arteriálna hypertenzia <sup>#</sup>                                                                                                                                             |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:<br><br>Neznáme:         | Nevolnosť/vracanie, bolesť brucha, hnačka, stomatitída, dyspepsia<br>Ulcerózna stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, glositída, gingivitída, zápcha, riedka stolica<br>Pankreatitída, ischemická kolitída, ulcerózna kolitída, krvácanie z ďasien<br>Bližšie nešpecifikovaná periodontálna porucha, bližšie nešpecifikovaná zubná porucha <sup>§</sup> , pigmentácia jazyka |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                                  | Hepatomegália<br>Hepatotoxicita (vrátane úmrtia)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br><br>Veľmi zriedkavé:                           | Alopécia, svrbenie*, suchá koža*, vyrážka*, zvýšené potenie<br>Psoriáza (nová alebo zhoršená) <sup>§</sup> , makulopapulárna vyrážka, erytematózna vyrážka, ekzém, erytém, porucha kože<br>Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza, multiformný erytém                                                                                                            |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:      | Bolesť svalov, bolesť kĺbov, muskuloskeletálna bolesť<br>Artritída<br>Rabdomyolýza, myozitída, kŕče v nohách, bolesť chrbta                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                                               | Zvýšená frekvencia močenia<br>Zlyhanie obličiek, obličková nedostatočnosť, nefrotický syndróm                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                                                            | Amenorea, bolesť prsníkov, dysmenorea, menorágia, porucha menštruácie, vaginálna porucha                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:<br>Veľmi zriedkavé:                      | Zápal v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie*, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , asténia, podráždenie, bolesť na hrudníku, malátnosť<br>Bolesť v mieste podania injekcie<br>Nekróza v mieste podania injekcie, edém tváre                                                                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                                                              | Pokles telesnej hmotnosti                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Tieto príhody sa vyskytovali často len po samotnom IntronA

<sup>§</sup> Pozri časť 4.4

<sup>#</sup> Spoločnú informáciu o liekoch obsahujúcich interferón pozri nižšie v odseku o pľúcnej arteriálnej hypertenzii

Tieto nežiaduce účinky boli hlásené aj pri samotnom IntronA.

Nežiaduce účinky, ktoré sa pozorovali pri hepatitíde C, sú reprezentatívne aj pre tie, ktoré boli hlásené, keď sa IntronA podával v iných indikáciách, s niektorými očakávanými, od dávky závislými, nárastmi incidencie. Napríklad v štúdií s pacientmi s melanómom s adjuvantnou vysokodávkovou liečbou IntronA, bola incidencia únavy, pyrexie, myalgie, neutropénie/anémie, anorexie, nauzey a vracania, hnačky, zimnice, „flu-like“ príznakov, depresie, alopecie, zmenenej chuti a závratu vyššia ako v štúdiách s hepatitídou C. Závažnosť tiež vzrástla s vysokodávkovou liečbou (WHO stupeň 3 u 66 % pacientov a 4 u 14 % pacientov) oproti miernej až stredne závažnej obvykle spojenej s nižšími dávkami. Nežiaduce účinky boli obvykle zvládnuté úpravou dávky.

Kardiovaskulárne (KVS) nežiaduce udalosti, obzvlášť arytmia, sa javili ako súvisiace najmä s už predtým existujúcim KVS ochorením a s predchádzajúcou liečbou kardiotoxickými látkami (pozri časť 4.4). Kardiomyopatia, ktorá môže byť reverzibilná po prerušení liečby interferónom alfa, bola zriedkavo hlásená u pacientov bez predchádzajúcich známk srdcového ochorenia (pozri časť 4.4).

Pri používaní liekov obsahujúcich interferón alfa sa pozorovali prípady pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH), najmä u pacientov s rizikovými faktormi pre PAH (ako je portálna hypertenzia, infekcia HIV, cirhóza). Udalosti boli hlásené v rôznych časových bodoch, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby interferónom alfa.

S interferónmi alfa bola hlásená široká varieta autoimunitných a imunitou sprostredkovaných porúch, vrátane porúch štítnej žľazy, systémového lupus erytematosus, reumatoidnej artritídy (novej alebo zhoršenie existujúcej), idiopatickej a trombotickej trombocytopenickej purpury, vaskulitídy, neuropatií, vrátane mononeuropatií (pozri tiež časť 4.4).

Klinicky významné laboratórne abnormality, najčastejšie sa vyskytujúce pri dávkach vyšších ako 10 miliónov IU denne, zahŕňajú pokles počtu granulocytov a bielych krviniek; pokles hladiny hemoglobínu a počtu krvných doštičiek; vzrast hladiny alkalického fosfatázy, LDH, sérového kreatinínu a dusíka urey v sére. Hlásila sa stredne ťažká a zvyčajne vratná pancytopenia. Vzrast hladín ALT/AST (SGPT/SGOT) v sére bol zaznamenaný ako abnormalita u niektorých osôb s iným ochorením ako hepatitídou, a tiež u niektorých pacientov s chronickou hepatitídou B, súčasne s vymiznutím vírusovej DNAp.

## Populácia detí a dospievajúcich

### Chronická hepatitída C - Kombinovaná liečba s ribavirínom

V klinických skúšaníach u 118 detí a dospievajúcich (vo veku od 3 do 16 rokov) ukončilo liečbu kvôli nežiaducim reakciám 6 % pacientov. Celkovo bol profil nežiaducich reakcií v limitovanej študovanej populácii detí a dospievajúcich podobný profilu pozorovanému u dospelých, aj keď existuje znepokojenie, špecifické pre pediatrickú populáciu, týkajúce sa inhibície rastu, ako je pokles percentilu výšky (priemerný pokles percentilu o 9 percentilov) a hmotnosti (priemerný pokles percentilu o 13 percentilov), pozorované počas liečby. Počas 5-ročného obdobia následného sledovania po liečbe mali deti priemernú výšku na 44 percentilov, čo bolo pod priemerom normatívnej populácie a menej ako ich priemerná základná výška (48 percentilov). Dvadsať (21 %) z 97 detí malo > 15 percentilové zníženie v percentile výšky, z ktorých 10 z 20 detí malo > 30 percentilové zníženie v ich percentile výšky od začiatku liečby do konca dlhodobého následného sledovania (až 5 rokov). Počas až do 48 týždňov trvajúcej kombinovanej liečby s IntronA a ribavirínom sa pozorovala inhibícia rastu, ktorá viedla k zníženiu výslednej telesnej výšky v dospelosti. Zníženie priemerného percentilu výšky od začiatku až na koniec dlhodobého následného sledovania bolo obzvlášť nápadné u detí v prepubertálnom veku (pozri časť 4.4).

Okrem toho, samovražedné myšlienky alebo pokusy o samovraždu boli v priebehu liečby a počas 6-mesačného následného sledovania po liečbe, v porovnaní s dospelými pacientmi, hlásené častejšie (2,4 % oproti 1 %). Rovnako, ako dospelí pacienti, aj deti a dospievajúci pociťovali ďalšie psychické nežiaduce udalosti (napr. depresiu, emočnú labilitu a ospalosť) (pozri časť 4.4). Navyše, ťažkosti v mieste podania injekcie, pyrexia, anorexia, vracanie a emočná labilita sa u detí a dospievajúcich, v porovnaní s dospelými pacientmi, objavovali častejšie. Úpravy dávky boli potrebné u 30 % pacientov, najčastejšie pre anémiu a neutropéniu.

Nežiaduce reakcie uvedené v **Tabuľke 2** sa zakladajú na skúsenostiach z dvoch multicentrických klinických skúšaní s deťmi a dospievajúcimi. Pod jednotlivými triedami orgánových systémov sa nežiaduce reakcie uvádzajú pod príslušným nadpisom frekvencie výskytu: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Tabuľka 2</b> Nežiaduce reakcie hlásené veľmi často a často počas klinických skúšaní s deťmi a dospievajúcimi pacientmi, liečenými IntronA v kombinácii s ribavirínom |                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Trieda orgánových systémov</b>                                                                                                                                        | <b>Nežiaduce reakcie</b>                                                                                                                                                                      |
| <b>Infekcie a nákazy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                                       | Vírusová infekcia, faryngitída<br>Plesňová infekcia, bakteriálna infekcia, pľúcna infekcia, otitis media, zubný absces, herpes simplex, infekcia močových ciest, vaginitída, gastroenteritída |
| <b>Benígne a maligne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)</b><br>Časté:                                                                          | Novotvary (nešpecifikované)                                                                                                                                                                   |
| <b>Poruchy krvi a lymfatického systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                     | Anémia, neutropénia<br>Trombocytopenia, lymfadenopatia                                                                                                                                        |
| <b>Poruchy endokrinného systému</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                            | Hypotyreóza <sup>§</sup><br>Hypertyreóza <sup>§</sup> , virilizmus                                                                                                                            |
| <b>Poruchy metabolizmu a výživy</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                                                                                                            | Anorexia<br>Hypertriglyceridémia <sup>§</sup> , hyperurikémia, zvýšená chuť do jedla                                                                                                          |

|                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Psychické poruchy<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                    | Depresia, emocionálna labilita, nespavosť<br>Samovražedné myšlienky, agresívne reakcie, zmätenosť, poruchy správania, agitácia, námesačnosť, úzkosť, nervozita, porucha spánku, abnormálne sny, apatia                                                                                    |
| <b>Poruchy nervového systému<sup>§</sup></b><br>Veľmi časté:<br>Časté:            | Bolesť hlavy, závrat<br>Hyperkinézia, triaška, dysfónia, parestézia, hypoestézia, hyperestézia, zhoršenie koncentrácie, ospalosť                                                                                                                                                          |
| <b>Poruchy oka</b><br>Časté:                                                      | Konjunktivitída, bolesť oka, abnormálne videnie, porucha slznej žľazy                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Poruchy ciev</b><br>Časté:                                                     | Návaly horúčavy, bledosť                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b><br>Časté:                  | Dyspnoe, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, kašeľ, nazálna kongescia, podráždenie nosa, výtok z nosa, kýchanie                                                                                                                                                                         |
| <b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:              | Hnačka, vracanie, nevoľnosť, bolesť brucha<br>Ulcerácie v ústach, ulcerózna stomatitída, stomatitída, bolesť v pravom hornom kvadrante, dyspepsia, glositída, gastroezofágový reflux, rektálna porucha, gastrointestinálna porucha, zápcha, riedka stolica, bolesť zubov, ochorenie zubov |
| <b>Poruchy pečene a žľových ciest</b><br>Časté:                                   | Abnormálna funkcia pečene                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b><br>Veľmi časté:<br>Časté:                | Alopécia, vyrážka<br>Fotosenzitívna reakcia, makulopapulárna vyrážka, ekzém, akné, poruchy kože, choroby nechťov, zmena farby kože, svrbenie, suchá pokožka, erytém, podliatiny, zvýšené potenie                                                                                          |
| <b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b><br>Veľmi časté: | Artralgia, myalgia, muskuloskeletálna bolesť                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy obličiek a močových ciest</b><br>Časté:                                | Enuréza, porucha močenia, inkontinencia moču                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b><br>Časté:                         | <u>Ženy</u> : amenorea, menorágia, menštruačné poruchy, ochorenie pošvy<br><u>Muži</u> : bolesť semenníkov                                                                                                                                                                                |
| <b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b><br>Veľmi časté:<br><br>Časté:   | Zápál v mieste podania injekcie, reakcia v mieste podania injekcie, únava, zimnica, pyrexia <sup>§</sup> , príznaky podobné chrípke <sup>§</sup> , malátnosť, podráždenosť<br>Bolesť v hrudníku, asténia, opuch, bolesť v mieste podania injekcie                                         |
| <b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b><br>Veľmi časté:                           | Spomalenie rastu (nižšia telesná výška a/alebo hmotnosť v danom veku) <sup>§</sup>                                                                                                                                                                                                        |
| <b>Úrazy, otravy</b><br>Časté:                                                    | Lacerácia kože                                                                                                                                                                                                                                                                            |

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

### **4.9 Predávkovanie**

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania, ktorý by viedol k akútnej klinickej manifestácii. Ale tak, ako pri akejkoľvek farmakologicky aktívnej látke, je indikovaná symptomatická liečba s častým monitorovaním vitálnych funkcií a pozorné sledovanie pacienta.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

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

IntronA je sterilná a stabilná formulácia vysoko purifikovaného interferónu alfa-2b, vyrobeného technológiou rekombinantnej DNA. Rekombinantný interferón alfa-2b je vo vode rozpustný proteín s molekulovou hmotnosťou približne 19 300 daltonov. Získava sa z klonu E. coli, ktorý prechováva genetickým inžinierstvom pripravený plazmidový hybrid, zahŕňajúci gén interferónu alfa-2b z ľudských leukocytov.

Aktivita IntronA sa vyjadruje v IU tak, že 1 mg proteínu rekombinantného interferónu alfa-2b odpovedá  $2,6 \times 10^8$  IU. Medzinárodné jednotky sú stanovované porovnaním účinnosti rekombinantného interferónu alfa-2b s účinnosťou medzinárodného referenčného prípravku ľudského leukocytárneho interferónu, stanoveného Svetovou zdravotníckou organizáciou.

Interferóny sú skupinou malých proteínových molekúl s molekulovou hmotnosťou približne 15 000 až 21 000 daltonov. Sú produkované a vylučované bunkami ako odozva na vírusové infekcie alebo na rôzne syntetické a biologické induktory. Boli identifikované tri hlavné triedy interferónov: alfa, beta a gama. Samotné tieto tri hlavné triedy nie sú homogénne a môžu obsahovať niekoľko rôznych druhov molekúl interferónu. Bolo identifikovaných viac ako 14 geneticky rozlíšiteľných ľudských alfa interferónov. IntronA bol klasifikovaný ako rekombinantný interferón alfa-2b.

Interferóny dosahujú svoje bunkové účinky tým, že sa viažu na špecifické povrchové membránové receptory buniek. Ľudské interferónové receptory, ktoré boli izolované z ľudských lymfoblastoidných (Daudiho) buniek, sa javia ako vysoko asymetrické proteíny. Vykazujú selektivitu pre ľudské ale nie pre myšie interferóny, takže sa zdá, že sú druhovo špecifické. Štúdie s inými interferónmi preukázali druhovú špecifickosť. Napriek tomu niektoré druhy opíc, napr. opice rhesus, sú vnímavé na farmakodynamickú stimuláciu po expozícii ľudskému interferónu typu 1.

Výsledky viacerých štúdií naznačujú, že ak sa interferón raz naviaže na membránu bunky, spúšťa komplexný sled vnútrobunkových dejov, ktoré zahŕňajú indukciu určitých enzýmov. Predpokladá sa, že tento proces je prinajmenšom čiastočne zodpovedný za rozličné bunkové odozvy na interferón, vrátane tlmenia replikácie vírusu v bunkách infikovaných vírusom, potlačenia proliferácie bunky a takých imunomodulačných účinkov, ako je zvýšenie fagocytárnej aktivity makrofágov a zvýšenie špecifickej cytotoxicity lymfocytov pre cieľovú bunku. K terapeutickým účinkom interferónu môže prispievať hociktorá alebo aj všetky tieto aktivity.

Rekombinantný interferón alfa-2b vykázal antiproliferatívne účinky tak v štúdiách na systémoch kultúr ľudských aj zvieracích buniek, ako aj v štúdiách na xenotransplantátoch ľudských nádorov u zvierat. Preukázal významnú imunomodulačnú aktivitu *in vitro*.

Rekombinantný interferón alfa-2b tiež inhibuje replikáciu vírusu *in vitro* a *in vivo*. Aj keď nie je známy presný antivírusový mechanizmus účinku rekombinantného interferónu alfa-2b, predpokladá sa, že mení metabolizmus hostiteľskej bunky. Tento mechanizmus potláča replikáciu vírusu alebo ak k replikácii dôjde, progénové virióny nie sú schopné bunku opustiť.

#### Chronická hepatitída B

Súčasná klinická skúsenosť u pacientov, ktorí sú liečení interferónom alfa-2b 4 až 6 mesiacov ukazuje, že liečba môže viesť k vymiznutiu sérovej HBV-DNA. Bolo pozorované aj zlepšenie histológie pečene. U dospelých pacientov s vymiznutím HBeAg a HBV-DNA bola pozorovaná významná redukcia morbidita a mortality.

Interferón alfa-2b (6 miliónov IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne počas 6 mesiacov) bol podávaný deťom s chronickou aktívnou hepatítidou B. Pre metodologické nedostatky účinnosť nemohla byť preukázaná. Navyše deti liečené interferónom alfa-2b mali spomalenú rýchlosť rastu a bolo pozorovaných niekoľko prípadov depresie.

#### Chronická hepatitída C u dospelých pacientov

U dospelých pacientov, ktorí dostávali interferón v kombinácii s ribavirínom, bola dosiahnutá častota pretrvávajúcej odpovede 47 %. Vyššia účinnosť bola preukázaná s kombináciou pegylovaného interferónu s ribavirínom (častota pretrvávajúcej odpovede 61 % sa dosiahla v štúdiu uskutočnenej na ešte neliečených pacientoch s dávkou ribavirínu > 10,6 mg/kg,  $p < 0,01$ ).

IntronA, podávaný samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom, bol študovaný v 4 randomizovaných klinických štúdiách III. fázy na 2 552 pacientoch s chronickou hepatítidou C, dosiaľ neliečených interferónmi. Štúdie porovnávali účinnosť IntronA podávaného samostatne alebo v kombinácii s ribavirínom. Účinnosť bola definovaná ako pretrvávajúca virologická odpoveď 6 mesiacov po skončení liečby. Do týchto štúdií mohli byť zaradení pacienti, ktorí mali chronickú hepatítidu C potvrdenú pozitívnym testom HCV-RNA polymerázovej reťazovej reakcie (PCR) (> 100 kópií/ml), biopsiu pečene zodpovedajúcu histologickej diagnóze chronickej hepatitídy bez iných príčin chronickej hepatitídy a abnormálnu sérovú ALT.

IntronA bol podávaný v dávke 3 milióny IU 3-krát týždenne ako monoterapia alebo v kombinácii s ribavirínom. Väčšina pacientov v týchto klinických štúdiách bola liečená jeden rok. Všetci pacienti boli sledovaní ďalších 6 mesiacov po skončení liečby, aby sa zistila pretrvávajúca virologická odpoveď. V **Tabuľke 3** sú uvedené častosti pretrvávajúcich virologických odpovedí pre skupiny pacientov liečených jeden rok IntronA samotným alebo v kombinácii s ribavirínom (z dvoch štúdií).

Súčasná podávanie IntronA s ribavirínom zvýšilo účinnosť IntronA aspoň dvojnásobne v skupine dosiaľ neliečených pacientov s chronickou hepatítidou C. HCV genotyp a záťaž vírusom pred liečbou sú prognostické faktory, o ktorých sa vie, že ovplyvňujú častotu odpovede. Zvýšená častota odpovede na kombinovanú liečbu liekmi IntronA + ribavirín v porovnaní s monoterapiou IntronA je zachovaná vo všetkých podskupinách. Relatívny prínos kombinovanej liečby liekmi IntronA + ribavirín je obzvlášť významný v najťažšie liečiteľnej podskupine pacientov (genotyp 1 a vysoká záťaž vírusom) (**Tabuľka 3**).

Častosti odpovedí v týchto štúdiách boli zvýšené s compliance pacientov. Bez ohľadu na genotyp, pacienti, ktorí dostávali IntronA v kombinácii s ribavirínom a dostali  $\geq 80$  % predpísanej liečby, mali vyššiu pretrvávajúcu odpoveď 6 mesiacov po 1 roku liečby ako tí, ktorí dostali < 80 % predpísanej liečby (56 % oproti 32 % v štúdiu C/I98-580).

| <b>Tabuľka 3</b> Častosti pretrvávajúcej virologickej odpovede s liekmi IntronA + ribavirín (1 rok liečby) podľa genotypu a záťaže vírusom |                                        |                                          |                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|
| HCV genotyp                                                                                                                                | <b>I</b><br>N = 503<br>C95-132/I95-143 | <b>I/R</b><br>N = 505<br>C95-132/I95-143 | <b>I/R</b><br>N = 505<br>C/I98-580 |

|                                   |             |             |             |
|-----------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Všetky genotypy</b>            | <b>16 %</b> | <b>41 %</b> | <b>47 %</b> |
| <b>Genotyp 1</b>                  | 9 %         | 29 %        | 33 %        |
| Genotyp 1<br>≤ 2 milióny kópií/ml | 25 %        | 33 %        | 45 %        |
| Genotyp 1<br>> 2 milióny kópií/ml | 3 %         | 27 %        | 29 %        |
| <b>Genotyp 2/3</b>                | 31 %        | 65 %        | 79 %        |

I IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne)

I/R IntronA (3 milióny IU 3-krát týždenne) + ribavirín (1 000/1 200 mg/deň)

#### *Pacienti s koinfekciou HCV/HIV*

U pacientov s koinfekciou HIV a HCV sa vykonali dve klinické skúšania. Celkovo, v rámci oboch štúdií, mali pacienti, ktorí používali IntronA plus ribavirín nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí užívali pegylovaný interferón alfa-2b s ribavirínom. V **Tabuľke 4** je uvedená odpoveď na liečbu v oboch týchto klinických skúšaniach. Štúdia 1 (RIBAVIC, P01017) bola randomizovaná, multicentrická štúdia, ktorá zahŕňala 412 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) plus ribavirín (800 mg/deň) alebo do skupiny používajúcej IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800 mg/deň) počas 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním. Štúdia 2 (P02080) bola randomizovaná, monocentrická štúdia, do ktorej bolo zaradených 95 predtým neliečených dospelých pacientov s chronickou hepatitídou typu C, ktorí boli koinfikovaní HIV. Pacienti boli randomizovaní do skupiny užívajúcej pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 µg /týždeň v závislosti od telesnej hmotnosti) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti) alebo IntronA (3 milióny IU trikrát týždenne) plus ribavirín (800-1 200 mg/deň v závislosti od telesnej hmotnosti). Dĺžka liečby bola 48 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním, okrem pacientov infikovaných genotypom 2 alebo 3 a záťažou vírusom < 800 000 IU/ml (Amplicor), ktorí sa liečili 24 týždňov so 6-mesačným následným sledovaním.

| <b>Tabuľka 4</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď založená na genotype po podaní IntronA v kombinácii s ribavirínom verus pegylovaným interferónom alfa-2b v kombinácii s ribavirínom u pacientov koinfikovaných HCV/HIV |                                                                       |                                          |                        |                                                                                                              |                                                             |                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                           | <b>Štúdia 1<sup>1</sup></b>                                           |                                          |                        | <b>Štúdia 2<sup>2</sup></b>                                                                                  |                                                             |                        |
|                                                                                                                                                                                                                           | pegylovaný interferón alfa-2b (1,5 µg/kg/týždeň) + ribavirín (800 mg) | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800 mg) | hodnota p <sup>a</sup> | pegylovaný interferón alfa-2b (100 alebo 150 <sup>c</sup> µg/týždeň) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | IntronA (3 MIU TIW) + ribavirín (800-1 200 mg) <sup>d</sup> | hodnota p <sup>b</sup> |
| Všetci                                                                                                                                                                                                                    | 27 % (56/205)                                                         | 20 % (41/205)                            | 0,047                  | 44 % (23/52)                                                                                                 | 21 % (9/43)                                                 | 0,017                  |
| Genotyp 1,<br>4                                                                                                                                                                                                           | 17 % (21/125)                                                         | 6 % (8/129)                              | 0,006                  | 38 % (12/32)                                                                                                 | 7 % (2/27)                                                  | 0,007                  |
| Genotyp 2,<br>3                                                                                                                                                                                                           | 44 % (35/80)                                                          | 43 % (33/76)                             | 0,88                   | 53 % (10/19)                                                                                                 | 47 % (7/15)                                                 | 0,730                  |

MIU = milión medzinárodných jednotiek, TIW = trikrát týždenne.

a: hodnota p založená na chí-kvadrát teste podľa Cochran-Mantel Haenszela.

b: hodnota p založená na chí-kvadrát teste.

c: osoby < 75 kg užívali 100 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b a osoby ≥ 75 kg užívali 150 µg/týždeň pegylovaného interferónu alfa-2b.

d: dávkovanie ribavirínu bolo 800 mg pre pacientov < 60 kg, 1 000 mg pre pacientov 60-75 kg a 1 200 mg pre pacientov > 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.

### *Pacienti s relapsom*

Celkovo 345 pacientov s relapsom po interferóne alfa bolo liečených v dvoch klinických štúdiách monoterapiou IntronA alebo jeho kombináciou s ribavirínom. U týchto pacientov pridanie ribavirínu k IntronA zvýšilo až desaťnásobne účinnosť IntronA použitého v monoterapii v liečbe chronickej hepatitídy C (48,6 % oproti 4,7 %). Toto zvýšenie účinnosti zahŕňalo vymiznutie sérového HCV (< 100 kópií/ml pri PCR), zlepšenie zápalu pečene a normalizáciu ALT a pretrvávalo, ak sa zistovalo 6 mesiacov po ukončení liečby.

### *Údaje týkajúce sa účinnosti dlhodobej liečby*

1 071 pacientov po liečbe nepegylovaným interferónom alfa-2b alebo nepegylovaným interferónom alfa-2b/ribavirínom v predchádzajúcej štúdii bolo zaradených do veľkej štúdie za účelom zhodnotenia stálosti pretrvávajúcej virologickej odpovede a stanovenia vplyvu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky. 462 pacientov dokončilo minimálne 5-ročné dlhodobé následné sledovanie a iba u 12 zo 492 pacientov s pretrvávajúcou odpoveďou došlo počas tejto štúdie k relapsu.

Kaplanov-Meierov odhad pretrvávajúcej odpovede počas 5 rokov je pre všetkých pacientov 97 % s intervalom spoľahlivosti 95 % [95 %, 99 %].

SVR (sustained virologic response - pretrvávajúca virologická odpoveď) po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferónom alfa-2b (s ribavirínom alebo bez neho) vedie k dlhodobému odstráneniu vírusu, čo má za následok vymiznutie infekcie pečene a klinické „vyliečenie“ chronickej HCV. Toto však nevylučuje objavenie sa hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

### Chronická hepatitída C v populácii detí a dospelých

U detí a dospelých boli vykonané tri klinické skúšania; dve so štandardným interferónom a ribavirínom a jedno s pegylovaným interferónom a ribavirínom. Pacienti, ktorí dostávali IntronA a ribavirín, mali nižšiu pravdepodobnosť odpovede než pacienti, ktorí dostávali pegylovaný interferón alfa-2b a ribavirín.

Deti a dospelí vo veku od 3 do 16 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA (stanovenou centrálnym laboratóriom za použitia z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR) boli zaradení do dvoch multicentrických skúšaní. Pacienti dostávali IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne plus ribavirín 15 mg/kg denne počas 1 roka s následným 6-mesačným sledovaním po liečbe. Z celkového počtu 118 zaradených pacientov bolo: 57 % mužského pohlavia, 80 % belochov, 78 % genotyp 1 a 64 % ≤ 12 ročných. Populácia zaradených pacientov pozostávala hlavne z detí s miernou až stredne ťažkou hepatitídou C. V dvoch multicentrických klinických skúšaniach boli miery pretrvávajúcej virologickej odpovede u detí a dospelých podobné ako u dospelých. Pretože z týchto dvoch multicentrických klinických skúšaní chýbajú údaje u detí so závažnou progresiou ochorenia a o potenciáli nežiaducich udalostí, u tejto populácie sa má starostlivo zvážiť prospech/riziko kombinácie ribavirínu a interferónu alfa-2b (pozri časti 4.1, 4.4 a 4.8).

Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 5**.

| <b>Tabuľka 5</b> Pretrvávajúca virologická odpoveď u predtým neliečených detí a dospievajúcich |                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | <b>IntronA 3 MIU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne<br/>+<br/>ribavirín 15 mg/kg/deň</b> |
| Celková odpoveď <sup>a</sup> (n = 118)                                                         | 54 (46 %)*                                                                          |
| Genotyp 1 (n = 92)                                                                             | 33 (36 %)*                                                                          |
| Genotyp 2/3/4 (n = 26)                                                                         | 21 (81 %)*                                                                          |

\*Počet (%) pacientov

<sup>a</sup>Definované ako HCV-RNA pod hranicou detegovateľnosti s použitím z výskumu vychádzajúceho rozboru RT-PCR na konci liečby a počas obdobia následného sledovania.

#### Údaje o dlhodobej účinnosti

Päťročná dlhodobá observačná štúdia následného sledovania zahŕňala 97 pediatrických pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe v multicentrických skúškaniach so štandardným interferénom. Túto štúdiu ukončilo sedemdesiat percent (68/97) všetkých zaradených osôb, z ktorých 75 % (42/56) malo pretrvávajúcu odpoveď. Cieľom štúdie bolo ročné hodnotenie trvania pretrvávajúcej virologickej odpovede (sustained virologic response, SVR) a posúdenie dopadu pokračujúcej vírusovej negativity na klinické výsledky u pacientov, ktorí mali pretrvávajúcu odpoveď 24 týždňov po liečbe po 48 týždňovej liečbe interferénom alfa-2b a ribavirínom. Po dokončení liečby interferénom alfa-2b a ribavirínom mali všetci až na jedného pediatrického pacienta pretrvávajúcu virologickú odpoveď počas dlhodobého následného sledovania. Kaplanov-Meierov odhad pokračovania pretrvávajúcej virologickej odpovede počas 5 rokov je 98 % [95 % CI: 95 %, 100 %] u pediatrických pacientov liečených interferénom alfa-2b a ribavirínom. Dodatočne u 98 % (51/52) s normálnymi hladinami ALT v 24. týždni následného sledovania sa udržali normálne hladiny ALT pri ich poslednej návšteve. SVR po liečbe chronickej HCV nepegylovaným interferénom alfa-2b s ribavirínom vyústilo do dlhodobého klirensu vírusu s následným ústupom hepatálnej infekcie a klinickým „vyliečením“ chronickej HCV. To však nezabráni výskytu hepatálnych príhod u pacientov s cirhózou (vrátane karcinómu pečene).

#### Výsledky z klinického skúšania vykonaného s pegylovaným interferénom alfa-2b a ribavirínom

V multicentrickom skúšaní boli deti a dospievajúci vo veku 3 až 17 rokov s kompenzovanou chronickou hepatitídou C a detegovateľnou HCV-RNA liečení peginterferénom alfa-2b v dávke 60 µg/m<sup>2</sup> raz týždenne a ribavirínom v dávke 15 mg/kg na deň počas 24 alebo 48 týždňov, na základe HCV genotypu a počiatočnej hodnoty vírusového zaťaženia. Všetci pacienti boli sledovaní 24 týždňov po liečbe. Z celkového počtu 107 pacientov, ktorí podstúpili liečbu, bolo 52 % ženského pohlavia, 89 % belochov, 67 % s HCV genotypom 1 a 63 % mladších ako 12 rokov. Zaradená populácia pozostávala najmä z detí s miernou až stredne závažnou hepatitídou C. Kvôli chýbajúcim údajom u detí so závažnou progresiou ochorenia a kvôli potenciálu nežiaducich účinkov sa má v tejto populácii starostlivo zvážiť pomer prospechu a rizika kombinácie peginterferónu alfa-2b a ribavirínu (pozri SPC peginterferónu alfa-2b a ribavirínu, časť 4.4). Výsledky štúdie sú zhrnuté v **Tabuľke 6**.

| <b>Tabuľka 6</b> Stupne pretrvávajúcej virologickej odpovede (n <sup>a,b</sup> (%)) u predtým neliečených detí a dospievajúcich podľa genotypu a dĺžky liečby – všetky osoby<br>n = 107 |                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|
|                                                                                                                                                                                         | <b>24 týždňov</b> | <b>48 týždňov</b> |
| Všetky genotypy                                                                                                                                                                         | 26/27 (96 %)      | 44/80 (55 %)      |
| Genotyp 1                                                                                                                                                                               | -                 | 38/72 (53 %)      |
| Genotyp 2                                                                                                                                                                               | 14/15 (93 %)      | -                 |
| Genotyp 3 <sup>c</sup>                                                                                                                                                                  | 12/12 (100 %)     | 2/3 (67 %)        |

|           |   |            |
|-----------|---|------------|
| Genotyp 4 | - | 4/5 (80 %) |
|-----------|---|------------|

a: Odpoveď na liečbu sa definuje ako neprítomnosť detegovateľnej HCV-RNA 24 týždňov po liečbe, dolná hranica detekcie = 125 IU/ml.

b: n = počet respondentov/počet pacientov s daným genotypom a stanovenou dĺžkou liečby

c: Pacienti s genotypom 3 a nízkou hodnotou vírusovej záťaže (< 600 000 IU/ml) podstúpili 24-týždňovú liečbu, zatiaľ čo pacienti s genotypom 3 a vysokou hodnotou vírusovej záťaže ( $\geq 600\,000$  IU/ml) podstúpili 48-týždňovú liečbu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika IntronA sa študovala u zdravých dobrovoľníkov po podaní jednej dávky 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> a jednej 10 miliónov IU podkožne, 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> intramuskulárne a ako 30 minútová intravenózna infúzia. Priemerné hodnoty koncentrácie interferónu v sére po podkožnej a intramuskulárnej injekcii boli porovnateľné. C<sub>max</sub> sa vyskytla tri až 12 hodín po nižšej dávke a šesť až osem hodín po vyššej dávke. Polčasy eliminácie interferónových injekcií boli približne 2 až 3 hodiny po nižšej dávke a 6 až 7 hodín po dávke vyššej. Hladiny v sére boli pod hranicou detekcie za 16 resp. 24 hodín po injekcii. Obe aplikácie, podkožná aj intramuskulárna, viedli k biologickej dostupnosti väčšej ako 100 %.

Po intravenóznom podaní sérové hladiny interferónu vrcholili (135 až 273 IU/ml) ku koncu infúzie, potom klesali s mierne väčšou rýchlosťou ako po podaní podkožnom alebo intramuskulárnem a stali sa nemerateľnými štyri hodiny po infúzii. Polčas vylučovania bol približne dve hodiny.

Hladiny interferónu v moči boli pod hranicou detekcie po všetkých troch spôsoboch podávania.

Skúšky na stanovenie interferón neutralizujúceho faktoru sa robili na vzorkách séra pacientov, ktorí dostávali IntronA v klinických štúdiách monitorovaných spoločnosťou Schering-Plough. Interferón neutralizujúce faktory sú protilátky, ktoré neutralizujú antivírusovú aktivitu interferónu. Klinický výskyt neutralizujúcich faktorov je u systémovo liečených pacientov s rakovinou 2,9 % a u pacientov s chronickou hepatitídou 6,2 %. Detegovateľné titry sú nízke takmer vo všetkých prípadoch a neboli obvykle spojené so stratou odozvy na liečbu alebo s iným autoimunitným prejavom. U pacientov s hepatitídou nebola pozorovaná strata odozvy, zjavne z dôvodu nízkych titrov.

### Populácia detí a dospelých

Farmakokinetické vlastnosti injekcií IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C vo veku medzi 5 a 16 rokmi sú zhrnuté v **Tabuľke 7**.

Farmakokinetika IntronA a ribavirínu (normalizovaná na dávku) je u dospelých a detí alebo dospelých podobná.

| <b>Tabuľka 7</b> Priemerné (% CV) farmakokinetické parametre IntronA a kapsúl ribavirínu pri opakovanom podávaní deťom a dospelým s chronickou hepatitídou C |                                                                               |                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <b>Parameter</b>                                                                                                                                             | <b>Ribavirín</b><br>15 mg/kg/deň rozdelený<br>do 2 dielčích dávok<br>(n = 17) | <b>IntronA</b><br>3 MIU/m <sup>2</sup> 3-krát týždenne<br>(n = 54) |
| T <sub>max</sub> (hod)                                                                                                                                       | 1,9 (83)                                                                      | 5,9 (36)                                                           |
| C <sub>max</sub> (ng/ml)                                                                                                                                     | 3 275 (25)                                                                    | 51 (48)                                                            |
| AUC*                                                                                                                                                         | 29 774 (26)                                                                   | 622 (48)                                                           |
| Zdanlivý klírens l/hod/kg                                                                                                                                    | 0,27 (27)                                                                     | Nerobený                                                           |

\*AUC<sub>12</sub> (ng.hod/ml) pre ribavirín; AUC<sub>0-24</sub>(IU.hod/ml) pre IntronA

### Prestup do seminálnej tekutiny

Skúmal sa seminálny transfér ribavirínu. Koncentrácia ribavirínu v seminálnej tekutine je približne dvojnásobne vyššia v porovnaní so sérom. Po pohlavnom styku s liečeným pacientom sa však u partnerky systémová expozícia ribavirínu odhaduje a zostáva veľmi obmedzená v porovnaní s terapeutickou koncentráciou ribavirínu v plazme.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Hoci interferón je všeobecne uznávaný ako druhovo špecifický, vykonali sa štúdie toxicity na zvieratách. Injekčné podávanie ľudského rekombinantného interferónu alfa-2b počas doby až do troch mesiacov nepreukázalo žiadnu toxicitu u myši, potkanov a králikov. Denné dávkovanie  $20 \times 10^6$  IU/kg/deň počas 3 mesiacov opiciam makak cynomolgus nezapríčinilo badateľnú toxicitu. Toxicita sa preukázala u opíc pri dávkovaní  $100 \times 10^6$  IU/kg/deň počas 3 mesiacov.

V štúdiách, v ktorých sa použil interferón na primátoch okrem ľudí, boli pozorované abnormality menštruačného cyklu (pozri časť 4.4).

Výsledky štúdií reprodukcie u zvierat ukazujú, že rekombinantný interferón alfa-2b nebol teratogénny u potkanov alebo králikov, ani nežiaduco neovplyvnil graviditu, vývoj plodu alebo reprodukčnú kapacitu u potomstva liečených potkanov. Ukázalo sa, že interferón alfa-2b má abortívne účinky u *Macaca mulatta* (opice rhesus) pri 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>. Potrat bol pozorovaný vo všetkých dávkových skupinách (7,5 miliónov, 15 miliónov a 30 miliónov IU/kg) a štatisticky bol oproti kontrole signifikantný v skupinách so strednou a vysokou dávkou (zodpovedajúcou 90 a 180 násobku odporúčanej intramuskulárnej alebo subkutánnej dávky 2 milióny IU/m<sup>2</sup>). O vysokých dávkach iných foriem interferónov alfa a beta je známe, že majú anovulačný a abortívny účinok u opíc rhesus, ktorý je závislý od veľkosti dávky.

Štúdie mutagenity s interferónom alfa-2b neukázali žiadne nežiaduce udalosti.

#### IntronA s ribavirínom

Nevykonali sa žiadne štúdie na nedospelých zvieratách, aby sa zistili účinky liečby interferónom alfa-2b na rast, vývin, pohlavné dozrievanie a správanie. Výsledky predklinickej juvenilnej toxicity preukázali malé, od dávky závislé zníženie celkového rastu novonarodených potkanov, ktoré dostávali ribavirín (ak sa IntronA podáva spolu s ribavirínom, pozri časť 5.3 SPC lieku Rebetol).

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

hydrogenfosforečnan sodný bezvodý  
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného  
dihydrát edetanu disodného  
chlorid sodný  
metakrezol  
polysorbát 80  
voda na injekcie

### 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

Po prvom otvorení obalu: Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa môže liek, po prvom otvorení, uchovávať najdlhšie počas 28 dní pri teplote 2 °C až 8 °C. Iná doba a podmienky uchovávania počas používania sú zodpovednosťou používateľa.

Pre účely dopravy možno, v rámci času použiteľnosti, roztok uchovávať pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, nemožno ho vrátiť späť do chladničky na ďalšie uchovávanie a musí sa zlikvidovať.

#### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie lieku, pozri časť 6.3.

#### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

2,5 ml roztoku (zodpovedajúceho 25 MIU) obsiahnutého vo viacdávkovvej injekčnej liekovke (sklo typu I) so zátkou (halobutylová guma) vo vyklápacom tesnení (hliník) s krytom (polypropylén).

IntronA sa dodáva ako:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami, 72 injekčnými ihlami a 144 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a 144 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pri niektorých indikáciách nie sú vhodné všetky dávkovacie formy a sily. Prosím, uistite sa, že vyberáte primeranú dávkovaciu formu a silu.

IntronA injekčný alebo infúzny roztok sa môže, po nasatí príslušnej dávky z injekčnej liekovky, priamo podať sterilnou injekčnou striekačkou.

Podrobné pokyny pre subkutánne použitie lieku sú uvedené v písomnej informácii pre používateľa (pozri „Ako si sám podať IntronA“).

Príprava IntronA na intravenóznú infúziu: Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkolvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzií s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Tak ako pri všetkých parenterálnych liekoch, pred podaním vizuálne skontrolujte, či IntronA, injekčný alebo infúzny roztok, neobsahuje pevné častice alebo či nemá zmenenú farbu. Roztok má byť číry a bezfarebný.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 9. marec 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. marec 2010

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

**A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

MSD International GmbH T/A MSD Ireland (Brinny)  
Brinny  
Innishannon  
Co. Cork  
Írsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgicko

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**A. OZNAČENIE OBALU**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 3 milióny IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 3 milióny IU interferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

3 milióny IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

1 jednodávková injekčná liekovka

1 jednodávková injekčná liekovka, 1 1 ml injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov

12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie.

Pred vnútrožilovým použitím zriediť.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/127/011 1 jednodávková injekčná liekovka

EU/1/99/127/012 1 jednodávková injekčná liekovka, 1 1 ml injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

EU/1/99/127/013 6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihlích a 6 čistiacich tampónov

EU/1/99/127/014 12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IntronA 3 MIU

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC  
SN

NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE****Štítok na injekčnú liekovku****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

IntronA 3 milióny IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA****3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

3 milióny IU/0,5 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 5 miliónov IU interferónu alfa-2b v 0,5 ml roztoku.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

5 miliónov IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

1 jednodávková injekčná liekovka

1 jednodávková injekčná liekovka, 1 1 ml injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov

12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie.

Pred vnútrožilovým použitím zriediť.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúte v chladničke. Neuchovávajúte v mrazničke.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/127/015 1 jednodávková injekčná liekovka  
EU/1/99/127/016 1 jednodávková injekčná liekovka, 1 1 ml injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón  
EU/1/99/127/017 6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/018 12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IntronA 5 MIU

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC  
SN

NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE****Štítok na injekčnú liekovku****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

IntronA 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA****3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

5 miliónov IU/0,5 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 10 miliónov IU/ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b v 1 ml roztoku.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 miliónov IU/ml injekčný alebo infúzny roztok

1 jednodávková injekčná liekovka

1 jednodávková injekčná liekovka, 1 2 ml injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 2 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl a 6 čistiacich tampónov

12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 2 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihl a 12 čistiacich tampónov

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie.

Pred vnútrožilovým použitím zriediť.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

### 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

### 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po odobratí dávky sa musí akýkoľvek zostávajúci roztok zlikvidovať.

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/99/127/019 1 jednodávková injekčná liekovka

EU/1/99/127/020 1 jednodávková injekčná liekovka, 1 2 ml injekčná striekačka, 1 injekčná ihla a 1 čistiaci tampón

EU/1/99/127/021 6 jednodávkových injekčných liekoviek, 6 2 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihlami a 6 čistiacich tampónov

EU/1/99/127/022 12 jednodávkových injekčných liekoviek, 12 2 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihlami a 12 čistiacich tampónov

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

IntronA 10 MIU

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC  
SN

NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE**

**Štítok na injekčnú liekovku**

**1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

IntronA 10 miliónov IU/ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA**

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

10 miliónov IU/ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 18 miliónov IU interferónu alfa-2b v 3 ml roztoku.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok

1 viacdávková injekčná liekovka

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihliel a 12 čistiacich tampónov

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky

2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihliel a 24 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacich tampónov

12 viacdávkových injekčných liekoviek

12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek, 72 injekčných ihliel a 144 čistiacich tampónov

12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacich tampónov

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie.

Pred vnútrožilovým použitím zriediť.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

### 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávať v chladničke. Neuchovávať v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

EU/1/99/127/023 1 viacdávková injekčná liekovka  
EU/1/99/127/024 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihl  
a 12 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/045 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou  
a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/025 2 viacdávkové injekčné liekovky  
EU/1/99/127/041 2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných  
ihl a 24 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/046 2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou  
a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/026 12 viacdávkových injekčných liekoviek  
EU/1/99/127/042 12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek, 72  
injekčných ihl a 144 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/047 12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou  
ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacich tampónov

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

|                                          |
|------------------------------------------|
| <b>16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME</b> |
|------------------------------------------|

IntronA 18 MIU

|                                                                |
|----------------------------------------------------------------|
| <b>17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD</b> |
|----------------------------------------------------------------|

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

|                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------|
| <b>18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM</b> |
|--------------------------------------------------------------------|

PC  
SN  
NN

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE****Štítok na injekčnú liekovku****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

IntronA 18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA****3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

18 miliónov IU/3 ml

**6. INÉ**

## ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

### 1. NÁZOV LIEKU

IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b

### 2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jedna injekčná liekovka obsahuje 25 miliónov IU interferónu alfa-2b v 2,5 ml roztoku.

### 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok

1 viacdávková injekčná liekovka

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihlích a 12 čistiacich tampónov

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacich tampónov

1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a 12 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky

2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihlích a 24 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacich tampónov

2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a 24 čistiacich tampónov

12 viacdávkových injekčných liekoviek

12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek, 72 injekčných ihlích a 144 čistiacich tampónov

12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacich tampónov

12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a 144 čistiacich tampónov

### 5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Podkožné alebo vnútrožilové použitie.

Pred vnútrožilovým použitím zriediť.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte v chladničke. Neuchovávajte v mrazničke.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

EU/1/99/127/027 1 viacdávková injekčná liekovka  
EU/1/99/127/028 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek, 6 injekčných ihliel a 12 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/048 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/051 1 viacdávková injekčná liekovka, 6 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a 12 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/029 2 viacdávkové injekčné liekovky  
EU/1/99/127/043 2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek, 12 injekčných ihliel a 24 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/049 2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/052 2 viacdávkové injekčné liekovky, 12 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a 24 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/030 12 viacdávkových injekčných liekoviek  
EU/1/99/127/044 12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek, 72 injekčných ihliel a 144 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/050 12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacich tampónov  
EU/1/99/127/053 12 viacdávkových injekčných liekoviek, 72 1 ml injekčných striekačiek s nasadenou ihlou a 144 čistiacich tampónov

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Č. šarže

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

IntronA 25 MIU

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE****Štítok na injekčnú liekovku****1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok  
interferón alfa-2b  
s.c./i.v.

**2. SPÔSOB PODÁVANIA****3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH**

25 miliónov IU/2,5 ml

**6. INÉ**

**B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### **IntronA 3 milióny IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok interferón alfa-2b**

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je IntronA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA
3. Ako používať IntronA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IntronA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je IntronA a na čo sa používa**

IntronA (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia.

IntronA sa u dospelých pacientov používa na liečbu istých porúch, ktoré postihujú krv, kostnú dreň, lymfatické žľazy alebo kožu a ktoré sa môžu šíriť do organizmu. Tieto poruchy zahŕňajú vlasatobunkovú leukémiu, chronickú myeloidnú leukémiu, mnohopočetný myelóm, folikulárny lymfóm, karcinoidný nádor a malígny melanóm.

IntronA sa u dospelých pacientov používa aj na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

IntronA sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA**

##### **Nepoužívajte IntronA**

- ak ste alergický na interferón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú chorobu srdca.
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- ak máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- ak máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- ak ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- ak ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo ste podstúpili transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (váš imunitný systém vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- ak máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.
- ak sa liečite telbivudínom (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).

Deti a dospievajúci:

- ak ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo samovražedné myšlienky.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať IntronA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ak ste liečený na duševnú chorobu, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane depresie (ako sú pocity smútku, sklúčenosti) alebo samovražedného alebo vražedného správania (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychické ochorenie, je kontraindikované (pozri časť „Nepoužívajte IntronA“).
- ak máte cirhózu alebo iné problémy s pečeňou (iné ako hepatitída B alebo C).
- ak máte psoriázu, táto sa môže počas liečby IntronA zhoršiť.
- počas používania IntronA môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- ak sa u vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- ak si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- ak sa u vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- ak ste liečený aj na HIV (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).
- ak máte v súčasnosti alebo ak ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.
- ak vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili, alebo ste v minulosti mali závislosť na návykových látkach (napr. alkohol alebo drogy).

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu shosaikoto.

### Iné lieky a IntronA

IntronA môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojim lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo užívaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania IntronA upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky – laktátová acidóza a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov IntronA a ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár vás bude sledovať, či nemáte prejavy a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľa

lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak s pegylovaným interferónom alfa-2a alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate telbivudín, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity brnenia a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **IntronA a jedlo a nápoje a alkohol**

Počas liečby IntronA vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy.

Ak vám predpísali IntronA v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v reprodukčnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v reprodukčnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať so svojím lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte vy alebo vaša partnerka počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v ľudskom mlieku. Preto, keď používate IntronA, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete po použití tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

**IntronA** obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať IntronA**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár predpísal IntronA len pre vás a na váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie IntronA podľa vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate IntronA sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané injekciou subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu).

Vlasatobunková leukémia: 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická myeloidná leukémia: 4 - 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných injekciou denne subkutánne (pod kožu).

Mnohopočetný myelóm: 3 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Folikulárny lymfóm: doplnkovo k chemoterapii, 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Karcinoidný nádor: 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Malígny melanóm, indukčná liečba: 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných vnútrožilovo denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia. Udržiavacia liečba: 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Lekár vám môže predpísať inú dávku IntronA samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. cytarabín, ribavirín). Ak vám predpíše IntronA v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľa lieku, s ktorým sa má IntronA kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa vašich potrieb. Ak máte dojem, že IntronA účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### Podkožné použitie:

IntronA sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa IntronA podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie (pozri časť „AKO SI SAM PODAŤ INTRONA“ na konci tejto písomnej informácie).

#### Intravenózna infúzia:

Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

#### **V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Jedna dávka IntronA sa podá každý rozvrhnutý deň. IntronA sa podáva buď denne (5- alebo 7-krát týždenne), alebo trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si podávate liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte ho v čase pred spankom.

Vždy používajte IntronA presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekročte odporúčanú dávku a používajte ho tak dlho, ako vám lekár predpísal.

#### **Ak použijete viac IntronA ako máte**

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

#### **Ak zabudnete použiť IntronA**

Ak si liek podávate sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa IntronA v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

##### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:**

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú IntronA samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovražedné myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že pomýšľate na samovraždu alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prejavy depresie alebo zmeny vášho chovania.

*Deti a dospievajúci* sú počas liečby IntronA a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavujú príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

##### **Rast a vývin (deti a dospievajúci):**

Niektoré deti a dospievajúci počas jednoročnej liečby IntronA v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 10 - 12 rokov po ukončení liečby.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie IntronA a bezodkladne informujte svojho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na IntronA. Môžete potrebovať súnnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a silný kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit brnenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmyšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie,

problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súmnu lekársku pomoc. Váš lekár otestuje vašu krv, aby sa uistil, že počty vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík) a krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach. Hlásilo sa stredne ťažké a zvyčajne vratné zníženie všetkých krvných zložiek – bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Na začiatku liečby IntronA sa môže u vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u vás objavujú, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali paracetamol.

Možné vedľajšie účinky vymenované nižšie sú usporiadané do skupín podľa častosti výskytu:

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Veľmi časté</b>     | (postihujú viac ako 1 používateľa z 10)        |
| <b>Časté</b>           | (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)        |
| <b>Menej časté</b>     | (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)       |
| <b>Zriedkavé</b>       | (postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)      |
| <b>Veľmi zriedkavé</b> | (postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000)   |
| <b>Neznáme</b>         | (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) |

Hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky:

*Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:*

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

*Často hlásené vedľajšie účinky:*

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenané d'asná, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgieri), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (problémy s pečeňou, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

*Menej často hlásené vedľajšie účinky:*

bakteriálna infekcia, pocit mravčenia a perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce).

*Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

zápal pľúc.

*Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z d'asien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej.

Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovocievnej príhody). Bezodkladne vyhľadajte svojho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

#### *Neznáme vedľajšie účinky:*

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) poruchy a poruchy zubov, zmena zafarbenia jazyka, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku IntronA hlásili aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), myšlienky o ohrozovaní života druhých, mánia (nadmerné alebo prehnane nadšenie), bipolárne poruchy (poruchy nálady charakterizované striedavými epizódami smútku a vzrušenia), kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia (nahromadenie tekutiny, ktoré vznikne medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc) a reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Pľúcna arteriálna hypertenzia - ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné problémy s pečeňou (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom IntronA.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať IntronA**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať mimo chladničky pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, treba ho zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete zmeny vo vzhľade IntronA.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo IntronA obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b. Každá injekčná liekovka obsahuje 3 milióny IU v 0,5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### Ako vyzerá IntronA a obsah balenia

IntronA je dostupný ako injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

IntronA je dostupný v štyroch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 1 1 ml injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 6 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

#### Výrobca:

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

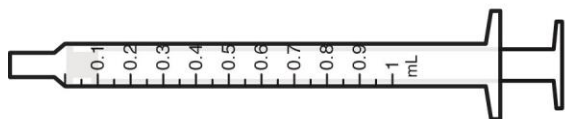
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

### Striekačka bez nasadenej ihly



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždíte si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- striekačku (napríklad 1 ml);
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27; 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Vezmite ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

### Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeníte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplastou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodíte do uzatvoreného kontajnera.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### **IntronA 5 miliónov IU/0,5 ml injekčný alebo infúzny roztok** interferón alfa-2b

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je IntronA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA
3. Ako používať IntronA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IntronA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je IntronA a na čo sa používa**

IntronA (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia.

IntronA sa u dospelých pacientov používa na liečbu istých porúch, ktoré postihujú krv, kostnú dreň, lymfatické žľazy alebo kožu a ktoré sa môžu šíriť do organizmu. Tieto poruchy zahŕňajú vlasatobunkovú leukémiu, chronickú myeloidnú leukémiu, mnohopočetný myelóm, folikulárny lymfóm, karcinoidný nádor a malígny melanóm.

IntronA sa u dospelých pacientov používa aj na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

IntronA sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA**

##### **Nepoužívajte IntronA**

- ak ste alergický na interferón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú chorobu srdca.
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- ak máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- ak máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- ak ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- ak ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo ste podstúpili transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (váš imunitný systém vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- ak máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.
- ak sa liečite telbivudínom (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).

Deti a dospievajúci:

- ak ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo samovražedné myšlienky.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať IntronA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ak ste liečený na duševnú chorobu, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane depresie (ako sú pocity smútku, sklúčenosti) alebo samovražedného alebo vražedného správania (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychické ochorenie, je kontraindikované (pozri časť „Nepoužívajte IntronA“).
- ak máte cirhózu alebo iné problémy s pečeňou (iné ako hepatitída B alebo C).
- ak máte psoriázu, táto sa môže počas liečby IntronA zhoršiť.
- počas používania IntronA môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- ak sa u vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- ak si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- ak sa u vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- ak ste liečený aj na HIV (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).
- ak máte v súčasnosti alebo ak ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.
- ak vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili, alebo ste v minulosti mali závislosť na návykových látkach (napr. alkohol alebo drogy).

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu shosaikoto.

### Iné lieky a IntronA

IntronA môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojim lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo užívaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania IntronA upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky – laktátová acidóza a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov IntronA a ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár vás bude sledovať, či nemáte prejavy a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľa

lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak s pegylovaným interferónom alfa-2a alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate telbivudín, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity brnenia a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **IntronA a jedlo a nápoje a alkohol**

Počas liečby IntronA vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídanie nízkemu tlaku krvi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy.

Ak vám predpísali IntronA v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v reprodukčnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v reprodukčnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať so svojím lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte vy alebo vaša partnerka počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v ľudskom mlieku. Preto, keď používate IntronA, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vodiť alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete po použití tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

**IntronA** obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 0,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať IntronA**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár predpísal IntronA len pre vás a na váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie IntronA podľa vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate IntronA sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané injekciou subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu).

Vlasatobunková leukémia: 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická myeloidná leukémia: 4 - 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných injekciou denne subkutánne (pod kožu).

Mnohopočetný myelóm: 3 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Folikulárny lymfóm: doplnkovo k chemoterapii, 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Karcinoidný nádor: 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Malígny melanóm, indukčná liečba: 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných vnútrožilovo denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia. Udržiavacia liečba: 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Lekár vám môže predpísať inú dávku IntronA samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. cytarabín, ribavirín). Ak vám predpíše IntronA v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľa lieku, s ktorým sa má IntronA kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa vašich potrieb. Ak máte dojem, že IntronA účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### Podkožné použitie:

IntronA sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa IntronA podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie (pozri časť „AKO SI SAM PODAŤ INTRONA“ na konci tejto písomnej informácie).

#### Intravenózna infúzia:

Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Jedna dávka IntronA sa podá každý rozvrhnutý deň. IntronA sa podáva buď denne (5- alebo 7-krát týždenne), alebo trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si podávate liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte ho v čase pred spankom.

Vždy používajte IntronA presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekročte odporúčanú dávku a používajte ho tak dlho, ako vám lekár predpísal.

#### **Ak použijete viac IntronA ako máte**

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

#### **Ak zabudnete použiť IntronA**

Ak si liek podávate sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa IntronA v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

##### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:**

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú IntronA samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovražedné myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že pomýšľate na samovraždu alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prejavy depresie alebo zmeny vášho chovania.

*Deti a dospievajúci* sú počas liečby IntronA a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavujú príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

##### **Rast a vývin (deti a dospievajúci):**

Niektoré deti a dospievajúci počas jednoročnej liečby IntronA v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 10 - 12 rokov po ukončení liečby.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie IntronA a bezodkladne informujte svojho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na IntronA. Môžete potrebovať súnnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a silný kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit brnenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmyšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie,

problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súrne lekársku pomoc. Váš lekár otestuje vašu krv, aby sa uistil, že počty vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík) a krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach. Hlásilo sa stredne ťažké a zvyčajne vratné zníženie všetkých krvných zložiek – bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Na začiatku liečby IntronA sa môže u vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u vás objavia, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali paracetamol.

Možné vedľajšie účinky vymenované nižšie sú usporiadané do skupín podľa častosti výskytu:

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Veľmi časté</b>     | (postihujú viac ako 1 používateľa z 10)        |
| <b>Časté</b>           | (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)        |
| <b>Menej časté</b>     | (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)       |
| <b>Zriedkavé</b>       | (postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)      |
| <b>Veľmi zriedkavé</b> | (postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000)   |
| <b>Neznáme</b>         | (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) |

Hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky:

*Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:*

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašeľ (niekedy závažný), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

*Často hlásené vedľajšie účinky:*

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenané d'asná, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgieri), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (problémy s pečeňou, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

*Menej často hlásené vedľajšie účinky:*

bakteriálna infekcia, pocit mravčenia a perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce).

*Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

zápal pľúc.

*Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z d'asien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej.

Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovocievnej príhody). Bezodkladne vyhľadajte svojho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

#### *Neznáme vedľajšie účinky:*

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) poruchy a poruchy zubov, zmena zafarbenia jazyka, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku IntronA hlásili aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), myšlienky o ohrozovaní života druhých, mánia (nadmerné alebo prehnane nadšenie), bipolárne poruchy (poruchy nálady charakterizované striedavými epizódami smútku a vzrušenia), kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia (nahromadenie tekutiny, ktoré vznikne medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc) a reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Pľúcna arteriálna hypertenzia - ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné problémy s pečeňou (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom IntronA.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať IntronA**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať mimo chladničky pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, treba ho zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete zmeny vo vzhľade IntronA.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo IntronA obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b. Každá injekčná liekovka obsahuje 5 miliónov IU v 0,5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### Ako vyzerá IntronA a obsah balenia

IntronA je dostupný ako injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

IntronA je dostupný v štyroch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 1 1 ml injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 6 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

#### Výrobca:

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

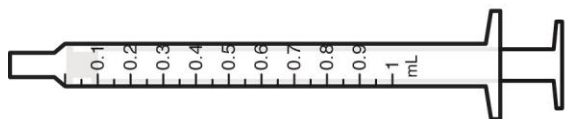
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

*Striekačka bez nasadenej ihly*



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždíte si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- striekačku (napríklad 1 ml);
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27; 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Vezmite ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

### Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeníte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplastou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodíte do uzatvoreného kontajnera.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### **IntronA 10 miliónov IU/ml injekčný alebo infúzny roztok** interferón alfa-2b

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je IntronA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA
3. Ako používať IntronA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IntronA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je IntronA a na čo sa používa**

IntronA (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia.

IntronA sa u dospelých pacientov používa na liečbu istých porúch, ktoré postihujú krv, kostnú dreň, lymfatické žľazy alebo kožu a ktoré sa môžu šíriť do organizmu. Tieto poruchy zahŕňajú vlasatobunkovú leukémiu, chronickú myeloidnú leukémiu, mnohopočetný myelóm, folikulárny lymfóm, karcinoidný nádor a malígny melanóm.

IntronA sa u dospelých pacientov používa aj na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

IntronA sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA**

##### **Nepoužívajte IntronA**

- ak ste alergický na interferón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú chorobu srdca.
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- ak máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- ak máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- ak ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- ak ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo ste podstúpili transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (váš imunitný systém vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- ak máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.
- ak sa liečite telbivudínom (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).

Deti a dospievajúci:

- ak ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo samovražedné myšlienky .

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať IntronA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ak ste liečený na duševnú chorobu, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane depresie (ako sú pocity smútku, sklúčenosti) alebo samovražedného alebo vražedného správania (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychické ochorenie, je kontraindikované (pozri časť „Nepoužívajte IntronA“).
- ak máte cirhózu alebo iné problémy s pečeňou (iné ako hepatitída B alebo C).
- ak máte psoriázu, táto sa môže počas liečby IntronA zhoršiť.
- počas používania IntronA môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- ak sa u vás objavujú príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- ak si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- ak sa u vás počas liečby týmto liekom objavujú príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- ak ste liečený aj na HIV (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).
- ak máte v súčasnosti alebo ak ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.
- ak vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili, alebo ste v minulosti mali závislosť na návykových látkach (napr. alkohol alebo drogy).

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu shosaikoto.

### Iné lieky a IntronA

IntronA môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojim lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo užívaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania IntronA upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky – laktátová acidóza a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov IntronA a ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár vás bude sledovať, či nemáte prejavy a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľa

lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak s pegylovaným interferónom alfa-2a alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate telbivudín, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity brnenia a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **IntronA a jedlo a nápoje a alkohol**

Počas liečby IntronA vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy.

Ak vám predpísali IntronA v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v reprodukčnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.
- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v reprodukčnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať so svojím lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte vy alebo vaša partnerka počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v ľudskom mlieku. Preto, keď používate IntronA, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete po použití tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

**IntronA** obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať IntronA**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár predpísal IntronA len pre vás a na váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie IntronA podľa vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate IntronA sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané injekciou subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu).

Vlasatobunková leukémia: 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická myeloidná leukémia: 4 - 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných injekciou denne subkutánne (pod kožu).

Mnohopočetný myelóm: 3 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Folikulárny lymfóm: doplnkovo k chemoterapii, 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Karcinoidný nádor: 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Malígny melanóm, indukčná liečba: 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných vnútrožilovo denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia. Udržiavacia liečba: 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Lekár vám môže predpísať inú dávku IntronA samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. cytarabín, ribavirín). Ak vám predpíše IntronA v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľa lieku, s ktorým sa má IntronA kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa vašich potrieb. Ak máte dojem, že IntronA účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### Podkožné použitie:

IntronA sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa IntronA podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie (pozri časť „AKO SI SAM PODAŤ INTRONA“ na konci tejto písomnej informácie).

#### Intravenózna infúzia:

Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

#### **V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Jedna dávka IntronA sa podá každý rozvrhnutý deň. IntronA sa podáva buď denne (5- alebo 7-krát týždenne), alebo trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si podávate liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte ho v čase pred spankom.

Vždy používajte IntronA presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekročte odporúčanú dávku a používajte ho tak dlho, ako vám lekár predpísal.

#### **Ak použijete viac IntronA ako máte**

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

#### **Ak zabudnete použiť IntronA**

Ak si liek podávate sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa IntronA v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

##### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:**

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú IntronA samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovraždu myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že pomýšľate na samovraždu alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prejavy depresie alebo zmeny vášho chovania.

*Deti a dospievajúci* sú počas liečby IntronA a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavujú príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

##### **Rast a vývin (deti a dospievajúci):**

Niektoré deti a dospievajúci počas jednoročnej liečby IntronA v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 10 - 12 rokov po ukončení liečby.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie IntronA a bezodkladne informujte svojho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehltaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na IntronA. Môžete potrebovať súnnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a silný kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit brnenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmyšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie,

problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súrne lekársku pomoc. Váš lekár otestuje vašu krv, aby sa uistil, že počty vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík) a krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach. Hlásilo sa stredne ťažké a zvyčajne vratné zníženie všetkých krvných zložiek – bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Na začiatku liečby IntronA sa môže u vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u vás objavujú, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali paracetamol.

Možné vedľajšie účinky vymenované nižšie sú usporiadané do skupín podľa častosti výskytu:

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Veľmi časté</b>     | (postihujú viac ako 1 používateľa z 10)        |
| <b>Časté</b>           | (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)        |
| <b>Menej časté</b>     | (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)       |
| <b>Zriedkavé</b>       | (postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)      |
| <b>Veľmi zriedkavé</b> | (postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000)   |
| <b>Neznáme</b>         | (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) |

Hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky:

*Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:*

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašľanie (niekedy závažné), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

*Často hlásené vedľajšie účinky:*

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie d'asna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgieri), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (problémy s pečeňou, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

*Menej často hlásené vedľajšie účinky:*

bakteriálna infekcia, pocit mravčenia a perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce).

*Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

zápal pľúc.

*Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z d'asien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej.

Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovocievnej príhody). Bezodkladne vyhľadajte svojho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

#### *Neznáme vedľajšie účinky:*

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) poruchy a poruchy zubov, zmena zafarbenia jazyka, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku IntronA hlásili aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), myšlienky o ohrozovaní života druhých, mánia (nadmerné alebo prehnane nadšenie), bipolárne poruchy (poruchy nálady charakterizované striedavými epizódami smútku a vzrušenia), kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia (nahromadenie tekutiny, ktoré vznikne medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc) a reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Pľúcna arteriálna hypertenzia - ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné problémy s pečeňou (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom IntronA.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať IntronA**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať mimo chladničky pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, treba ho zlikvidovať.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete zmeny vo vzhľade IntronA.

Po nabratí dávky sa musí všetok nepoužitý liek zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo IntronA obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b. Každá injekčná liekovka obsahuje 10 miliónov IU v 1 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.

### Ako vyzerá IntronA a obsah balenia

IntronA je dostupný ako injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

IntronA je dostupný v štyroch rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 1 2 ml injekčnou striekačkou, 1 injekčnou ihlou a 1 čistiacim tampónom
- Balenie so 6 injekčnými liekovkami, 6 2 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 6 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 12 2 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Holandsko

#### Výrobca:

SP Labo N.V.

Industriepark 30

B-2220 Heist-op-den-Berg

Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### Belgique/België/Belgien

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd\_lietuva@merck.com

#### България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

#### Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc\_belux@merck.com

#### Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc\_czechslovak@merck.com

#### Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary\_msd@merck.com

#### Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 44824000

dkmail@merck.com

#### Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta\_info@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Tlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Tel: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Tel: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila  
d.o.o.  
Tel: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Tel.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Suomi/Finland**

MSD Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 804650  
info@msd.fi

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human  
Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

#### **Ďalšie zdroje informácií**

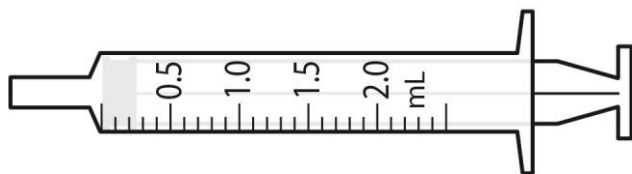
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

*Striekačka bez nasadenej ihly*



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- striekačku (napríklad 2 ml);
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27; 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Vezmite ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku. Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častice. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

### Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na

miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplastou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajnera.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## Písomná informácia pre používateľa

### **IntronA 18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok** interferón alfa-2b

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je IntronA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA
3. Ako používať IntronA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IntronA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je IntronA a na čo sa používa**

IntronA (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia.

IntronA sa u dospelých pacientov používa na liečbu istých porúch, ktoré postihujú krv, kostnú dreň, lymfatické žľazy alebo kožu a ktoré sa môžu šíriť do organizmu. Tieto poruchy zahŕňajú vlasatobunkovú leukémiu, chronickú myeloidnú leukémiu, mnohopočetný myelóm, folikulárny lymfóm, karcinoidný nádor a malígny melanóm.

IntronA sa u dospelých pacientov používa aj na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

IntronA sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA**

##### **Nepoužívajte IntronA**

- ak ste alergický na interferón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú chorobu srdca.
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- ak máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- ak máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- ak ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- ak ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo ste podstúpili transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (váš imunitný systém vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- ak máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.
- ak sa liečite telbivudínom (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).

Deti a dospievajúci:

- ak ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo samovražedné myšlienky.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať IntronA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ak ste liečený na duševnú chorobu, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane depresie (ako sú pocity smútku, sklúčenosti) alebo samovražedného alebo vražedného správania (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychické ochorenie, je kontraindikované (pozri časť „Nepoužívajte IntronA“).
- ak máte cirhózu alebo iné problémy s pečeňou (iné ako hepatitída B alebo C).
- ak máte psoriázu, táto sa môže počas liečby IntronA zhoršiť.
- počas používania IntronA môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- ak sa u vás objavia príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- ak si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- ak sa u vás počas liečby týmto liekom objavia príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- ak ste liečený aj na HIV (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).
- ak máte v súčasnosti alebo ak ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.
- ak vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili, alebo ste v minulosti mali závislosť na návykových látkach (napr. alkohol alebo drogy).

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu shosaikoto.

### Iné lieky a IntronA

IntronA môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojim lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo užívaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania IntronA upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky – laktátová acidóza a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov IntronA a ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár vás bude sledovať, či nemáte prejavy a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľa

lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak s pegylovaným interferónom alfa-2a alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate telbivudín, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity brnenia a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **IntronA a jedlo a nápoje a alkohol**

Počas liečby IntronA vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy.

Ak vám predpísali IntronA v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v reprodukčnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.
- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v reprodukčnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať so svojím lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte vy alebo vaša partnerka počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v ľudskom mlieku. Preto, keď používate IntronA, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Neved'te vozidlá alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete po použití tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

**IntronA** obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 3 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať IntronA**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár predpísal IntronA len pre vás a na váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie IntronA podľa vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate IntronA sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané injekciou subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu).

Vlasatobunková leukémia: 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická myeloidná leukémia: 4 - 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných injekciou denne subkutánne (pod kožu).

Mnohopočetný myelóm: 3 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Folikulárny lymfóm: doplnkovo k chemoterapii, 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Karcinoidný nádor: 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Malígný melanóm, indukčná liečba: 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných vnútrožilovo denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia. Udržiavacia liečba: 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Lekár vám môže predpísať inú dávku IntronA samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. cytarabín, ribavirín). Ak vám predpíše IntronA v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľa lieku, s ktorým sa má IntronA kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa vašich potrieb. Ak máte dojem, že IntronA účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### Podkožné použitie:

IntronA sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa IntronA podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie (pozri časť „AKO SI SAM PODAŤ INTRONA“ na konci tejto písomnej informácie).

#### Intravenózna infúzia:

Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Jedna dávka IntronA sa podá každý rozvrhnutý deň. IntronA sa podáva buď denne (5- alebo 7-krát týždenne), alebo trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si podávate liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte ho v čase pred spankom.

Vždy používajte IntronA presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekročte odporúčanú dávku a používajte ho tak dlho, ako vám lekár predpísal.

#### **Ak použijete viac IntronA ako máte**

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

#### **Ak zabudnete použiť IntronA**

Ak si liek podávate sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa IntronA v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

##### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:**

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú IntronA samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovražedné myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že pomýšľate na samovraždu alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prejavy depresie alebo zmeny vášho chovania.

*Deti a dospievajúci* sú počas liečby IntronA a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavujú príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

##### **Rast a vývin (deti a dospievajúci):**

Niektoré deti a dospievajúci počas jednoročnej liečby IntronA v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 10 - 12 rokov po ukončení liečby.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie IntronA a bezodkladne informujte svojho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na IntronA. Môžete potrebovať súnnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a silný kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udrжанím pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit brnenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmyšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie,

problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súhru lekárskej pomoci. Váš lekár otestuje vašu krv, aby sa uistil, že počty vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík) a krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach. Hlásilo sa stredne ťažké a zvyčajne vratné zníženie všetkých krvných zložiek – bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Na začiatku liečby IntronA sa môže u vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u vás objavujú, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali paracetamol.

Možné vedľajšie účinky vymenované nižšie sú usporiadané do skupín podľa častosti výskytu:

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Veľmi časté</b>     | (postihujú viac ako 1 používateľa z 10)        |
| <b>Časté</b>           | (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)        |
| <b>Menej časté</b>     | (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)       |
| <b>Zriedkavé</b>       | (postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)      |
| <b>Veľmi zriedkavé</b> | (postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000)   |
| <b>Neznáme</b>         | (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) |

Hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky:

*Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:*

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, hnačka, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašeľ (niekedy závažný), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

*Často hlásené vedľajšie účinky:*

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenanie d'asna, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgieri), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (problémy s pečeňou, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

*Menej často hlásené vedľajšie účinky:*

bakteriálna infekcia, pocit mravčenia a perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce).

*Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

zápal pľúc.

*Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z d'asien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej.

Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovocievnej príhody). Bezodkladne vyhľadajte svojho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

#### *Neznáme vedľajšie účinky:*

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) poruchy a poruchy zubov, zmena zafarbenia jazyka, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku IntronA hlásili aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), myšlienky o ohrozovaní života druhých, mánia (nadmerné alebo prehnane nadšenie), bipolárne poruchy (poruchy nálady charakterizované striedavými epizódami smútku a vzrušenia), kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia (nahromadenie tekutiny, ktoré vznikne medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc) a reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Pľúcna arteriálna hypertenzia - ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné problémy s pečeňou (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom IntronA.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať IntronA**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajte v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať mimo chladničky pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, treba ho zlikvidovať.

Po odobratí prvej dávky sa liek môže uchovávať najviac počas 28 dní pri teplote 2°C až 8°C.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete zmeny vo vzhľade IntronA.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo IntronA obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b. Každá injekčná liekovka obsahuje 18 miliónov IU v 3 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.
- Jeden ml roztoku obsahuje 6 miliónov IU interferónu alfa-2b.

### Ako vyzerá IntronA a obsah balenia

IntronA je dostupný ako injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

IntronA je dostupný v deviatich rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami, 72 injekčnými ihlami a 144 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

#### Výrobca:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### 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

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Tlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Tel.: +372 6144 200  
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**

MSD A.Φ.B.E.E.  
Τηλ: +30 210 98 97 300  
dpoc\_greece@merck.com

**España**

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.  
Tel: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Tel: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)  
Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Italia**

MSD Italia S.r.l.  
Tel: +39 06 361911  
medicalinformation.it@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

**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

**Κύπρος**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Τηλ: 80000 673 (+357 22866700)  
cyprus\_info@merck.com

**Sverige**

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB  
Tel: +46 (0) 77 5700488  
medicinsinfo@merck.com

**Latvija**

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija  
Tel: +371 67364 224  
msd\_lv@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

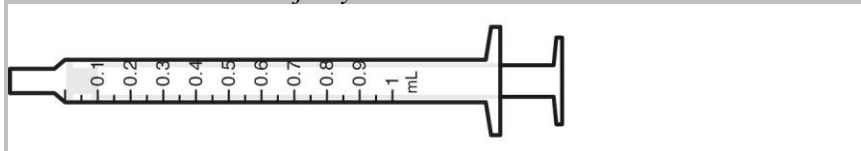
**Táto** písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.



Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

### Striekačka bez nasadenej ihly



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- striekačku (napríklad 1 ml);
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27; 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistíte čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Vezmite ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má nabrat', podľa dávky:

| Objem (ml) | Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití IntronA 18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25       | 1,5                                                                                                        |
| 0,5        | 3                                                                                                          |
| 1          | 6                                                                                                          |
| 1,5        | 9                                                                                                          |
| 2          | 12                                                                                                         |
| 2,5        | 15                                                                                                         |
| 3          | 18                                                                                                         |

Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častičky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

#### Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Za každým zmeňte miesto vpichu.

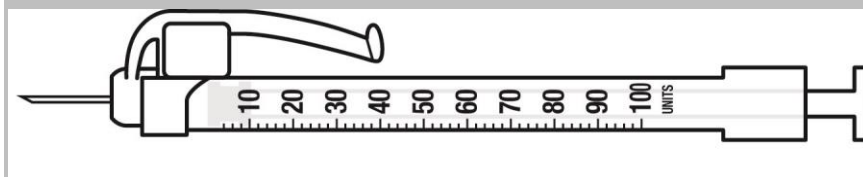
Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, priložte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplastou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajnera. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

Striekačka s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- 1 ml striekačku s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly (striekačka BD SafetyGlide);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

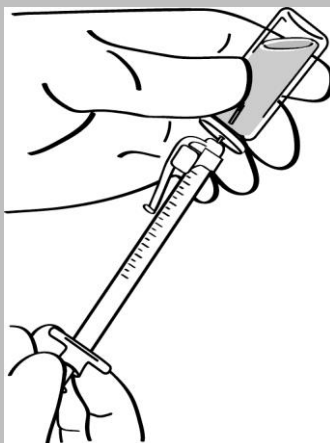
Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Pre natočenie skosenia alebo čitateľnosť stupnice pootočte bezpečnostným zariadením ihly.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár (obrázok A).



Obrázok A

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má набраť, podľa dávky:

| Objem (ml) | Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití IntronA 18 miliónov IU/3 ml injekčný alebo infúzny roztok |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25       | 1,5                                                                                                        |
| 0,5        | 3                                                                                                          |
| 1          | 6                                                                                                          |
| 1,5        | 9                                                                                                          |
| 2          | 12                                                                                                         |
| 2,5        | 15                                                                                                         |
| 3          | 18                                                                                                         |

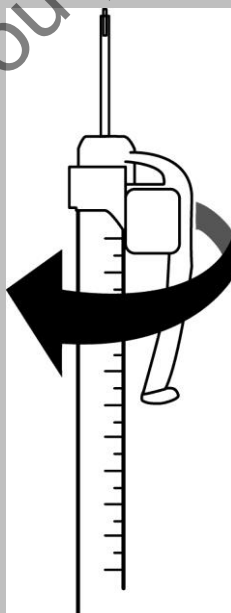
Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

#### Podanie roztoku

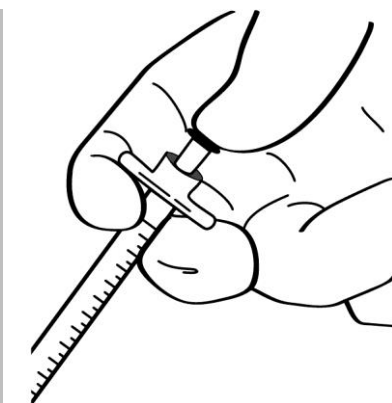
Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena. Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Na uľahčenie podania injekcie sa dá bezpečnostným zariadením ihly otáčať (obrázok B).



Obrázok B

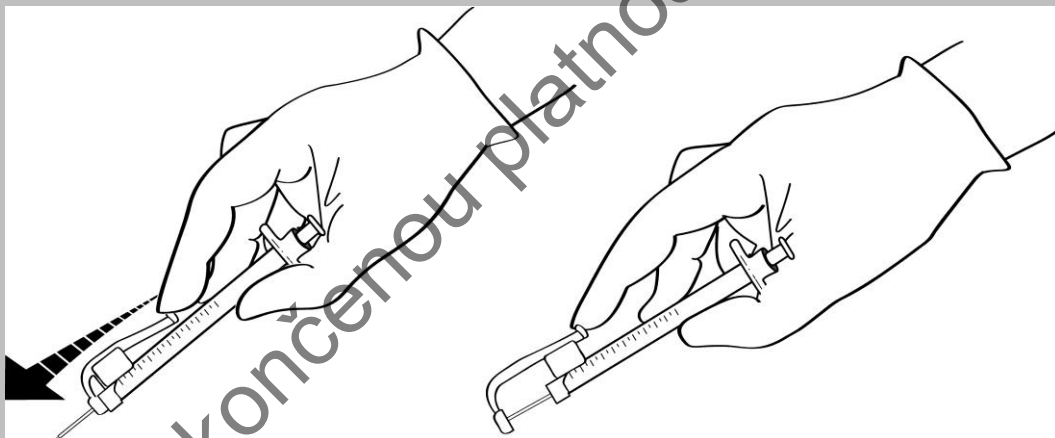
Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držíte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz (obrázok C).



Obrázok C

Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplast'ou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Po vytiahnutí striekačky z miesta vpichu aktivujte jej bezpečnostný mechanizmus tak, že posuniete bezpečnostné ramienko úplne dopredu, až kým nie je ramienko úplne natiahnuté a hrot ihly prekrytý (obrázok D). Pohľadom skontrolujte, či je ramienko úplne posunuté dopredu a hrot ihly prekrytý. Ak sa mechanizmus nedá aktivovať, vyhod'te striekačku do nádoby určenej na ostré predmety. Striekačku s nasadenou ihlou bezpečne vyhod'te do uzatvoreného kontajnera. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky ju nezabudnite vrátiť do chladničky.



Obrázok D

Autorizovaný zástupca:  
BD, Laagstraat 57, B-9140, Temse, Belgicko

## Písomná informácia pre používateľa

### **IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok** interferón alfa-2b

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je IntronA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA
3. Ako používať IntronA
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať IntronA
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je IntronA a na čo sa používa**

IntronA (interferón alfa-2b) mení odpoveď ľudského imunitného systému tak, že pomáha prekonať infekcie a závažné ochorenia.

IntronA sa u dospelých pacientov používa na liečbu istých porúch, ktoré postihujú krv, kostnú dreň, lymfatické žľazy alebo kožu a ktoré sa môžu šíriť do organizmu. Tieto poruchy zahŕňajú vlasatobunkovú leukémiu, chronickú myeloidnú leukémiu, mnohopočetný myelóm, folikulárny lymfóm, karcinoidný nádor a malígny melanóm.

IntronA sa u dospelých pacientov používa aj na liečbu vírusových infekcií pečene, chronickej hepatitídy B alebo C.

IntronA sa v kombinácii s ribavirínom používa u detí vo veku 3 rokov a starších a dospievajúcich, ktorí sa predtým neliečili na chronickú hepatitídu C.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete IntronA**

##### **Nepoužívajte IntronA**

- ak ste alergický na interferón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte závažnú chorobu srdca.
- ak máte zníženú funkciu obličiek alebo pečene.
- ak máte pokročilú dekompenzovanú (nekontrolovanú) chorobu pečene.
- ak máte zápal pečene a nedávno ste boli liečení liekmi, ktoré potláčajú imunitný systém (okrem krátkodobého liečenia liekmi typu kortizónu).
- ak ste v minulosti mali záchvaty (kŕče).
- ak ste v minulosti mali autoimunitnú chorobu alebo ste podstúpili transplantáciu a beriete lieky na potlačenie imunitného systému (váš imunitný systém vám pomáha chrániť sa pred infekciou).
- ak máte nedostatočne kontrolovanú poruchu štítnej žľazy.
- ak sa liečite telbivudínom (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).

Deti a dospievajúci:

- ak ste mali závažné nervové alebo duševné problémy, ako sú ťažká depresia alebo samovražedné myšlienky.

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať IntronA, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

- ak ste tehotná alebo plánujete otehotnieť (pozri časť „Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť“).
- ak ste liečený na duševnú chorobu, alebo ste v minulosti užívali lieky na akúkoľvek inú nervovú alebo duševnú poruchu vrátane depresie (ako sú pocity smútku, sklúčenosti) alebo samovražedného alebo vražedného správania (pozri časť 4. „Možné vedľajšie účinky“). Používanie interferónu alfa-2b u detí a dospievajúcich, ktorí majú alebo v minulosti mali závažné psychické ochorenie, je kontraindikované (pozri časť „Nepoužívajte IntronA“).
- ak máte cirhózu alebo iné problémy s pečeňou (iné ako hepatitída B alebo C).
- ak máte psoriázu, táto sa môže počas liečby IntronA zhoršiť.
- počas používania IntronA môžete mať prechodne zvýšené riziko infekčného ochorenia. Poradte sa s lekárom, ak si myslíte, že ste sa nakazili.
- ak sa u vás objavujú príznaky spojené s nádchou alebo inou infekciou dýchacích ciest, ako sú horúčka, kašeľ alebo iné ťažkosti s dýchaním, informujte o tom lekára.
- ak si všimnete neobvyklé krvácanie alebo podliatiny, bezodkladne informujte lekára.
- ak sa u vás počas liečby týmto liekom objavujú príznaky vážnej alergickej reakcie (ako sú ťažkosti s dýchaním, sipot alebo žihľavka), vyhľadajte okamžite lekársku pomoc.
- ak ste liečený aj na HIV (pozri časť „Iné lieky a IntronA“).
- ak máte v súčasnosti alebo ak ste niekedy mali infekciu vírusom hepatitídy B, keďže váš lekár vás môže chcieť pozornejšie sledovať.
- ak vám transplantovali orgán, buď obličku, alebo pečeň, liečba interferónom môže zvýšiť riziko ich odmietnutia. Určite sa o tom porozprávajte so svojim lekárom.

U pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu IntronA a ribavirín, boli hlásené poruchy zubov a ďasien, ktoré môžu viesť k vypadávaniu zubov. Okrem toho, sucho v ústach môže počas dlhodobej liečby kombináciou IntronA a ribavirínu pôsobiť škodlivo na zuby a ústnu sliznicu. Musíte si dôkladne čistiť zuby 2-krát denne a pravidelne chodiť na zubné prehliadky. Niektorí pacienti navyše môžu vracať. Ak sa takáto reakcia objaví, určite si po vracaní dôkladne vypláchnite ústa.

Informujte lekára, ak ste niekedy mali srdcový záchvat alebo problémy so srdcom; ak ste v minulosti mali dýchacie ťažkosti alebo zápal pľúc, poruchy krvnej zrážanlivosti, choroby pečene, poruchu štítnej žľazy, cukrovku, vysoký alebo nízky krvný tlak.

Informujte lekára, ak ste niekedy boli liečení na depresiu alebo iné duševné poruchy; zmätenosť; bezvedomie; ak ste mysleli na samovraždu alebo ste sa o samovraždu pokúsili, alebo ste v minulosti mali závislosť na návykových látkach (napr. alkohol alebo drogy).

Určite informujte lekára, ak používate čínsku bylinnú liečbu shosaikoto.

### Iné lieky a IntronA

IntronA môže zosilniť účinky látok, ktoré tlmia váš nervový systém, a môže tak spôsobiť ospalosť. Poradte sa preto so svojim lekárom alebo lekárnikom o pití alkoholických nápojov alebo užívaní liekov na spanie, liekov na upokojenie alebo silných liekov proti bolesti.

Informujte svojho lekára, ak používate teofylín alebo aminofylín na astmu a o akýchkoľvek iných liekoch, ktoré používate alebo ste nedávno používali, a to aj o takých, ktoré nie sú na lekárske predpis, pretože dávky niektorých liekov sa musia počas súbežného podávania IntronA upraviť.

Pacienti, ktorí majú aj infekciu HIV: S vysoko aktívnou antiretrovírusovou liečbou (Highly Active Anti-Retroviral Therapy [HAART]), ktorá sa používa na liečbu HIV, sú spojené vedľajšie účinky – laktátová acidóza a zhoršenie funkcie pečene. Ak dostávate HAART, pridanie liekov IntronA a ribavirínu môže u vás zvýšiť riziko laktátovej acidózy a zlyhania pečene. Váš lekár vás bude sledovať, či nemáte prejavy a príznaky týchto stavov (určite si prečítajte aj písomnú informáciu pre používateľa

lieku s ribavirínom). Okrem toho, pacienti, ktorí sa liečia kombinovanou liečbou IntronA s ribavirínom a zidovudínom môžu byť viacej ohrození rozvojom anémie (nízky počet červených krviniek).

Ak s pegylovaným interferónom alfa-2a alebo ktorýmkoľvek typom interferónu v injekčnej forme užívate telbivudín, je u vás vyššie riziko vzniku periférnej neuropatie (znížená citlivosť, pocity brnenia a/alebo pálenia v rukách a/alebo nohách). Tieto udalosti môžu byť tiež závažnejšie. Kombinácia lieku IntronA s telbivudínom je preto kontraindikovaná.

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

### **IntronA a jedlo a nápoje a alkohol**

Počas liečby IntronA vám lekár môže odporúčať piť viac tekutín na predídenie nízkemu tlaku krvi.

### **Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť**

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete používať tento liek. V štúdiách na brezivých zvieratách interferóny niekedy spôsobili spontánny potrat. Účinok na tehotenstvo u ľudí nie je známy.

Ak vám predpísali IntronA v kombinácii s ribavirínom, ribavirín môže byť veľmi škodlivý pre nenarodené dieťa, a preto, ak existuje akákoľvek možnosť otehotnenia, musia všetci pacienti, ženského aj mužského pohlavia, dodržiavať vo svojej sexuálnej aktivite zvláštne opatrenia:

- Keď ste **dievča** alebo **žena** v reprodukčnom veku, musíte mať negatívny tehotenský test pred začatím liečby, každý mesiac v priebehu liečby a počas 4 mesiacov po jej ukončení. Počas užívania ribavirínu a počas 4 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinné prostriedky na zabránenie počatia (antikoncepčné prostriedky). Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

- Keď ste **muž**, ktorý užíva ribavirín, nepraktizujte pohlavný styk s tehotnou ženou bez použitia kondómu. Použitie kondómu zníži možnosť toho, že ribavirín zostane v tele ženy. Ak vaša partnerka nie je tehotná, ale je v reprodukčnom veku, musí si robiť tehotenský test každý mesiac v priebehu vašej liečby a počas ďalších 7 mesiacov po jej ukončení. O tomto sa môžete porozprávať so svojím lekárom. Ak ste pacient mužského pohlavia, musíte vy alebo vaša partnerka počas užívania ribavirínu a počas 7 mesiacov po ukončení liečby používať účinné antikoncepčné prostriedky. Môžete sa o tom poradiť s vaším lekárom.

Nie je známe, či sa tento liek nachádza v ľudskom mlieku. Preto, keď používate IntronA, nedojčíte dieťa. Pri kombinovanej liečbe s ribavirínom venujte pozornosť aj príslušným textom informujúcim o liekoch obsahujúcich ribavirín.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Nevedzte vodiť alebo neobsluhujte stroje, ak sa stanete po použití tohto lieku ospalý, unavený alebo zmätený.

**IntronA** obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 2,5 ml, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

## **3. Ako používať IntronA**

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Váš lekár predpísal IntronA len pre vás a na váš súčasný zdravotný stav; nedávajte ho preto nikomu inému.

Váš lekár určil presné dávkovanie IntronA podľa vašich individuálnych potrieb. Dávkovanie je rozdielne podľa ochorenia, ktoré sa liekom lieči.

Ak si podávate IntronA sami, ubezpečte sa, prosím, že dávka, ktorú vám predpísali, je jasne uvedená na balení lieku, ktoré ste dostali. Dávkovanie, ktoré je rozvrhnuté na podávanie dávky trikrát týždenne, je najlepšie podávať každý druhý deň.

Nasledujú obvyklé úvodné dávky pre jednotlivé ochorenia; individuálne dávky však môžu byť odlišné a lekár môže dávkovanie upraviť na základe vašich špecifických potrieb:

Chronická hepatitída B: 5 až 10 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická hepatitída C: *Dospelí* - 3 milióny IU 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom alebo samostatne. *Deti vo veku 3 rokov alebo staršie a dospievajúci* – 3 milióny IU/m<sup>2</sup> 3-krát týždenne (každý druhý deň) podávané injekciou subkutánne (pod kožu) v kombinácii s ribavirínom (pozri tiež písomnú informáciu pre používateľa ribavirínu).

Vlasatobunková leukémia: 2 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Chronická myeloidná leukémia: 4 - 5 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných injekciou denne subkutánne (pod kožu).

Mnohopočetný myelóm: 3 milióny IU/m<sup>2</sup> podávané injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Folikulárny lymfóm: doplnkovo k chemoterapii, 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Karcinoidný nádor: 5 miliónov IU podávaných injekciou subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Malígny melanóm, indukčná liečba: 20 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných vnútrožilovo denne päť dní v týždni počas štvortýždňového obdobia. Udržiavacia liečba: 10 miliónov IU/m<sup>2</sup> podávaných subkutánne (pod kožu) trikrát týždenne (každý druhý deň).

Lekár vám môže predpísať inú dávku IntronA samotného alebo v kombinácii s inými liekmi (napr. cytarabín, ribavirín). Ak vám predpíše IntronA v kombinácii s iným liekom, prečítajte si tiež písomnú informáciu pre používateľa lieku, s ktorým sa má IntronA kombinovať. Lekár určí presné dávkovanie a jeho rozvrh podľa vašich potrieb. Ak máte dojem, že IntronA účinkuje príliš silno alebo slabo, poraďte sa s vaším lekárom alebo lekárnikom.

#### Podkožné použitie:

IntronA sa obvykle používa podkožne. To znamená, že sa IntronA podá krátkou ihlou do tukového tkaniva hneď pod kožou. Ak si budete podávať liek sami, budete poučený, ako si pripraviť a podať injekciu. Podrobný návod na podkožné podávanie je súčasťou tejto písomnej informácie (pozri časť „AKO SI SAM PODAŤ INTRONA“ na konci tejto písomnej informácie).

#### Intravenózna infúzia:

Infúzia sa má pripraviť tesne pred použitím. Na odmeranie potrebnej dávky možno použiť injekčnú liekovku akejkoľvek veľkosti, ale konečná koncentrácia interferónu v roztoku chloridu sodného nesmie byť nižšia ako 0,3 milióna IU/ml. Príslušná dávka IntronA sa nasaje z injekčnej liekovky (liekoviek), pridá k 50 ml 9 mg/ml (0,9 %) injekčného roztoku chloridu sodného v PVC vaku alebo sklenenej fľaši na intravenózne použitie a podá sa počas 20 minút.

**V infúzii s IntronA sa nesmie súčasne podávať žiadny iný liek.**

Jedna dávka IntronA sa podá každý rozvrhnutý deň. IntronA sa podáva buď denne (5- alebo 7-krát týždenne), alebo trikrát týždenne, každý druhý deň, napríklad v pondelok, stredu a piatok. Interferóny môžu spôsobiť neobvyklú únavu; ak si podávate liek sami alebo ho dávate dieťaťu, podajte ho v čase pred spankom.

Vždy používajte IntronA presne tak, ako vám povedal váš lekár. Neprekročte odporúčanú dávku a používajte ho tak dlho, ako vám lekár predpísal.

#### **Ak použijete viac IntronA ako máte**

Čo najskôr vyhľadajte svojho lekára alebo odbornú zdravotnícku pomoc.

#### **Ak zabudnete použiť IntronA**

Ak si liek podávate sami alebo ak sa staráte o dieťa, ktoré používa IntronA v kombinácii s ribavirínom, injikujte odporúčanú dávku hneď, ako si spomeniete, a pokračujte v obvyklej liečbe. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku. Ak máte rozvrhnuté podávanie lieku na každý deň a náhodne ste zabudli na jednu celodennú dávku, pokračujte v obvyklej dávke nasledujúci deň. V prípade potreby sa poraďte so svojim lekárom alebo lekárnikom.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Aj keď sa nemusia prejavovať všetky vedľajšie účinky, ktoré sú ďalej opísané, ak sa vyskytnú, môžu si vyžadovať lekársku starostlivosť.

##### **Psychické ochorenia a centrálny nervový systém:**

Niektorí ľudia sa stanú deprimovaní, keď používajú IntronA samotný alebo sa liečia kombináciou s ribavirínom a v niekoľkých prípadoch mali ľudia myšlienky o tom, že ohrozia život druhých, samovražedné myšlienky alebo sa správali agresívne (niekedy namierené proti druhým). Niekoľko pacientov skutočne spáchalo samovraždu. Vyhľadajte pohotovostnú starostlivosť, ak zbadáte, že sa stávate depresívny alebo že pomýšľate na samovraždu alebo že sa zmenilo vaše správanie. Požiadajte niekoho z rodiny alebo blízkeho priateľa, aby vám pomohol všimnúť si u vás prejavy depresie alebo zmeny vášho chovania.

*Deti a dospievajúci* sú počas liečby IntronA a ribavirínom obzvlášť náchylní na rozvoj depresie. Ak sa u nich prejavujú príznaky nezvyčajného správania, sú depresívni alebo chcú ublížiť sebe alebo iným, okamžite sa spojte s lekárom alebo vyhľadajte pohotovosť.

##### **Rast a vývin (deti a dospievajúci):**

Niektoré deti a dospievajúci počas jednoročnej liečby IntronA v kombinácii s ribavirínom nenarástli alebo nepribrali na telesnej hmotnosti toľko, ako sa očakávalo. Niektoré deti nedosiahli svoju predpokladanú výšku počas 10 - 12 rokov po ukončení liečby.

Ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov, ukončíte podávanie IntronA a bezodkladne informujte svojho lekára alebo choďte na pohotovostné oddelenie do najbližšej nemocnice:

- opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže spôsobiť ťažkosti pri prehĺtaní alebo dýchaní; žihľavka; mdloby.

Toto všetko sú veľmi závažné vedľajšie účinky. Ak ich máte, mohli ste mať závažnú alergickú reakciu na IntronA. Môžete potrebovať súnnu lekársku pomoc alebo hospitalizáciu. Tieto veľmi závažné vedľajšie účinky sú veľmi zriedkavé.

Bezodkladne vyhľadajte lekára, ak sa vyskytne hociktorý z nasledujúcich vedľajších účinkov:

- bolesť na hrudníku alebo pretrvávajúci a silný kašeľ; nepravidelný alebo rýchly tlkot srdca; skrátenie dychu, zmätenosť, ťažkosti s udržaním pozornosti, znížená citlivosť alebo pocit brnenia alebo bolesť v rukách alebo nohách; záchvat (kŕče); poruchy spánku, rozmyšľania alebo koncentrácie; zmenený duševný stav; samovražedné myšlienky, pokus o samovraždu, zmenené správanie alebo agresívne správanie (niekedy namierené proti druhým), halucinácie; silná bolesť žalúdka; čierne alebo dechtovité stolice; krv v stolici alebo moči, závažné krvácanie z nosa; vosková bledosť, vysoká hladina cukru v krvi, horúčka alebo zimnica, ktoré začnú po niekoľkých týždňoch liečby; bolesti v dolnej časti chrbta alebo v boku, sťažené močenie,

problémy s očami alebo so zrakom alebo sluchom, strata sluchu, závažné alebo bolestivé začervenanie alebo bolestivé miesta na vašej koži alebo sliznici.

Tieto môžu signalizovať závažné vedľajšie účinky, ktoré si môžu vyžadovať súhru lekárskej pomoci. Váš lekár otestuje vašu krv, aby sa uistil, že počty vašich bielych krviniek (bunky, ktoré bojujú proti infekcii), červených krviniek (bunky, ktoré prenášajú železo a kyslík) a krvných doštičiek (bunky zrážania krvi) a iné laboratórne hodnoty sú v prijateľných medziach. Hlásilo sa stredne ťažké a zvyčajne vratné zníženie všetkých krvných zložiek – bielych krviniek, červených krviniek a krvných doštičiek.

Na začiatku liečby IntronA sa môže u vás objavovať reakcia podobná chrípke s horúčkou, únavou, bolesťou hlavy, svalovou bolesťou, bolesťou kĺbov a triaškami/zimnicami. Ak sa tieto príznaky u vás objavia, váš lekár vám môže odporučiť, aby ste užívali paracetamol.

Možné vedľajšie účinky vymenované nižšie sú usporiadané do skupín podľa častosti výskytu:

|                        |                                                |
|------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Veľmi časté</b>     | (postihujú viac ako 1 používateľa z 10)        |
| <b>Časté</b>           | (postihujú 1 až 10 používateľov zo 100)        |
| <b>Menej časté</b>     | (postihujú 1 až 10 používateľov z 1 000)       |
| <b>Zriedkavé</b>       | (postihujú 1 až 10 používateľov z 10 000)      |
| <b>Veľmi zriedkavé</b> | (postihujú menej ako 1 používateľa z 10 000)   |
| <b>Neznáme</b>         | (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov) |

Hlásili sa nasledovné vedľajšie účinky:

*Veľmi často hlásené vedľajšie účinky:*

bolesť, opuch a začervenanie alebo poškodenie kože v mieste vpichu injekcie, vypadávanie vlasov, závrat, zmeny chuti do jedla, bolesti žalúdka alebo brucha, imácia, nevoľnosť (nutkanie na vracanie), vírusová infekcia, depresia, emocionálna labilita, nespavosť, úzkosť, bolesť hrdla a bolestivé prehĺtanie, únava, zimnica/triaška, horúčka, príznaky podobné chrípke, pocit celkového zlého stavu, bolesti hlavy, úbytok hmotnosti, vracanie, podráždenosť, slabosť, kolísanie nálad, kašeľ (niekedy závažný), skrátenie dychu, svrbenie, suchá koža, kožná vyrážka, náhla a závažná bolesť svalov, bolesť kĺbov, bolesť svalov a kostí, zmeny v laboratórnych hodnotách krvi vrátane zníženia počtu bielych krviniek. U niektorých detí došlo k spomaleniu rýchlosti ich rastu (výšky a hmotnosti).

*Často hlásené vedľajšie účinky:*

smäd, dehydratácia, vysoký krvný tlak, migrény, opuchnuté žľazy, návaly horúčavy, menštruačné problémy, zníženie sexuálneho záujmu, vaginálne problémy, bolesť prsníka, bolesť v semenníku, problémy so štítnou žľazou, začervenané d'asná, sucho v ústach, začervenanie alebo bolesť úst alebo jazyka, bolesť alebo porucha zubov, herpes simplex (oparové pľuzgieri), zmena chuti, žalúdočné ťažkosti, porucha trávenia (pálenie záhy), zápcha, zväčšenie pečene (problémy s pečeňou, niekedy závažné), riedke stolice, nočné pomočovanie u detí, zápal prínosových dutín, bronchitída, bolesť oka, problémy so slzovodmi, zápal spojoviek („krvavé oči“), nepokoj, ospalosť, námesačnosť, problém so správaním, nervozita, upchatý nos alebo výtok z nosa, kýchanie, rýchle dýchanie, bledá alebo sčervenená koža, podliatiny, problém s kožou alebo nechtami, psoriáza (nová alebo zhoršenie existujúcej), zvýšené potenie, zvýšené nutkanie na močenie, jemné trasľavé pohyby, znížená citlivosť na dotyk, artritída.

*Menej často hlásené vedľajšie účinky:*

bakteriálna infekcia, pocit mravčenia a perikarditída (zápal blany obklopujúcej srdce).

*Zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

zápal pľúc.

*Veľmi zriedkavo hlásené vedľajšie účinky:*

nízky krvný tlak, opuch tváre, cukrovka, kŕče v nohách, bolesť chrbta, obličkové problémy, poškodenie nervu, krvácanie z d'asien, aplastická anémia. Bola hlásená čistá aplázia červených krviniek, ochorenie, pri ktorom telo buď prestane tvoriť červené krvinky, alebo ich produkuje menej.

Toto spôsobuje ťažkú anémiu, ktorej príznaky môžu zahŕňať nezvyčajnú únavu a pocit nedostatku energie.

Veľmi zriedkavo bola hlásená sarkoidóza (choroba charakterizovaná pretrvávajúcou horúčkou, stratou hmotnosti, bolesťou a opuchom kĺbov, kožnými poruchami a opuchnutými žľazami). Veľmi zriedkavo sa objavila strata vedomia, väčšinou u starších pacientov liečených vysokými dávkami. Boli hlásené prípady porážky (mozgovocievnej príhody). Bezodkladne vyhľadajte svojho lekára, ak máte hociktorý z uvedených príznakov.

#### *Neznáme vedľajšie účinky:*

Hlásili sa periodontálne (postihujúce ďasno) poruchy a poruchy zubov, zmena zafarbenia jazyka, narušený mentálny stav, strata vedomia, akútna reakcia z precitlivenosti vrátane urtikárie (žihľavky), angioedému (opuch rúk, nôh, členkov, tváre, pier, úst alebo hrdla, ktorý môže viesť k problémom s prehĺtaním alebo dýchaním), bronchokonstrikcia a anafylaxia (ťažká celková alergická reakcia), ich frekvencia však nie je známa.

Okrem toho sa pri používaní lieku IntronA hlásili aj Vogtov-Koyanagiho-Haradov syndróm (autoimunitná zápalová porucha postihujúca oči, kožu a sliznice uší, mozog a miechu), myšlienky o ohrozovaní života druhých, mánia (nadmerné alebo prehnane nadšenie), bipolárne poruchy (poruchy nálady charakterizované striedavými epizódami smútku a vzrušenia), kongestívne zlyhanie srdca, perikardiálna efúzia (nahromadenie tekutiny, ktoré vznikne medzi osrdcovníkom (blana obklopujúca srdce) a samotným srdcom), pľúcna fibróza (zjazvenie pľúc) a reaktivácia hepatitídy B u pacientov súbežne nakazených vírusom hepatitídy C a B (opätovné ochorenie na hepatitídu B).

Pľúcna arteriálna hypertenzia - ochorenie závažného zúženia krvných ciev v pľúcach, ktoré vedie k vysokému krvnému tlaku v krvných cievach, ktoré vedú krv zo srdca do pľúc. Môže sa vyskytnúť najmä u pacientov s rizikovými faktormi ako je infekcia HIV alebo závažné problémy s pečeňou (cirhóza). Tento vedľajší účinok sa môže vyvinúť v rôznych časových bodoch počas liečby, zvyčajne niekoľko mesiacov po začatí liečby liekom IntronA.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať IntronA**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke.

Pre účely krátkodobého cestovania možno roztok uchovávať mimo chladničky pri teplote až do 25 °C až do siedmich dní pred použitím. IntronA možno kedykoľvek počas týchto siedmich dní vrátiť do chladničky. Ak sa liek nepoužije v priebehu týchto siedmich dní, treba ho zlikvidovať.

Po odobratí prvej dávky sa liek môže uchovávať najviac počas 28 dní pri teplote 2°C až 8°C.

Nepoužívajte tento liek ak spozorujete zmeny vo vzhľade IntronA.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo IntronA obsahuje

- Liečivo je rekombinantný interferón alfa-2b. Každá injekčná liekovka obsahuje 25 miliónov IU v 2,5 ml roztoku.
- Ďalšie zložky sú hydrogenfosforečnan sodný bezvodý, monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného, dihydrát edetanu disodného, chlorid sodný, metakrezol, polysorbát 80 a voda na injekcie.
- Jeden ml roztoku obsahuje 10 miliónov IU interferónu alfa-2b.

### Ako vyzerá IntronA a obsah balenia

IntronA je dostupný ako injekčný alebo infúzny roztok.

Číry a bezfarebný roztok sa nachádza v sklenej injekčnej liekovke.

IntronA je dostupný v dvanástich rôznych veľkostiach balenia:

- Balenie s 1 injekčnou liekovkou
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami, 6 injekčnými ihlami a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 1 injekčnou liekovkou, 6 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a 12 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami, 12 injekčnými ihlami a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 2 injekčnými liekovkami, 12 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a 24 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami, 72 injekčnými ihlami a 144 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly a 144 čistiacimi tampónmi
- Balenie s 12 injekčnými liekovkami, 72 1 ml injekčnými striekačkami s nasadenou ihlou a 144 čistiacimi tampónmi

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

#### Výrobca:

SP Labo N.V.  
Industriepark 30  
B-2220 Heist-op-den-Berg  
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### 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

**Česká republika**

Merck Sharp & Dohme s.r.o.  
Тел.: +420 233 010 111  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**Danmark**

MSD Danmark ApS  
Тlf: +45 44824000  
dkmail@merck.com

**Deutschland**

MSD Sharp & Dohme GmbH  
Тел: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)  
e-mail@msd.de

**Eesti**

Merck Sharp & Dohme OÜ  
Тел.: +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.  
Тел: +34 91 321 06 00  
msd\_info@merck.com

**France**

MSD France  
Тél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**

Merck Sharp & Dohme d.o.o.  
Тел: + 385 1 6611 333  
croatia\_info@merck.com

**Ireland**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Тел: +353 (0)1 2998700  
medinfo\_ireland@merck.com

**Ísland**

Vistor hf.  
Simi: +354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**

MSD Belgium  
Тél/Tel: +32(0)27766211  
dpoc\_belux@merck.com

**Magyarország**

MSD Pharma Hungary Kft.  
Тел.: +36 1 888 53 00  
hungary\_msd@merck.com

**Malta**

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited  
Тел: 8007 4433 (+356 99917558)  
malta\_info@merck.com

**Nederland**

Merck Sharp & Dohme B.V.  
Тел: 0800 9999000 (+31 23 5153153)  
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**

MSD (Norge) AS  
Тlf: +47 32 20 73 00  
msdnorge@msd.no

**Österreich**

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.  
Тел: +43 (0) 1 26 044  
msd-medizin@merck.com

**Polska**

MSD Polska Sp. z o.o.  
Тел: +48 22 549 51 00  
msdpolska@merck.com

**Portugal**

Merck Sharp & Dohme, Lda.  
Тел: +351 21 4465700  
inform\_pt@merck.com

**România**

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.  
Тел: + 4021 529 29 00  
msdromania@merck.com

**Slovenija**

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.  
Тел: + 386 1 5204201  
msd\_slovenia@merck.com

**Slovenská republika**

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.  
Тел.: +421 2 58282010  
dpoc\_czechslovak@merck.com

**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

**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  
medicinsinfo@merck.com

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited  
Tel: +353 (0)1 2998700  
medinfoNI@msd.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

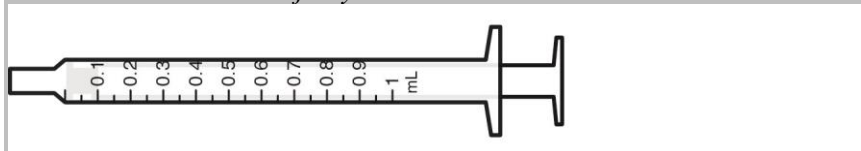
**Táto** písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.



Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

### Striekačka bez nasadenej ihly



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- striekačku (napríklad 1 ml);
- ihlu na podkožnú injekciu (napr. 0,4 x 13 mm [kalibru 27; 0,5 palca]);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Nedotknite sa hrotu striekačky. Vezmite ihlu a pevne ju nasadíte na hrot striekačky.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má nabrat', podľa dávky:

| Objem (ml) | Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25       | 2,5                                                                                                          |
| 0,5        | 5                                                                                                            |
| 1          | 10                                                                                                           |
| 1,5        | 15                                                                                                           |
| 2          | 20                                                                                                           |
| 2,5        | 25                                                                                                           |

Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložíte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho,

ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

#### Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Za každým zmeníte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplastou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku a ihly bezpečne vyhodte do uzatvoreného kontajnera. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky nezabudnite ju vrátiť do chladničky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

Striekačka s nasadenou ihlou



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- striekačku s nasadenou ihlou na podkožnú injekciu;
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Uistite sa, že je ihla s ochranným krytom pevne nasadená na striekačku, tak že pri pokrútení krytom ihly naň zatlačíte.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár.

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má nabrat', podľa dávky:

| Objem (ml) | Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25       | 2,5                                                                                                          |
| 0,5        | 5                                                                                                            |
| 1          | 10                                                                                                           |
| 1,5        | 15                                                                                                           |
| 2          | 20                                                                                                           |
| 2,5        | 25                                                                                                           |

Na ihlu nasadíte jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlanami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho,

ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné čiastočky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

#### Podanie roztoku

Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena.

Za každým zmeníte miesto vpichu.

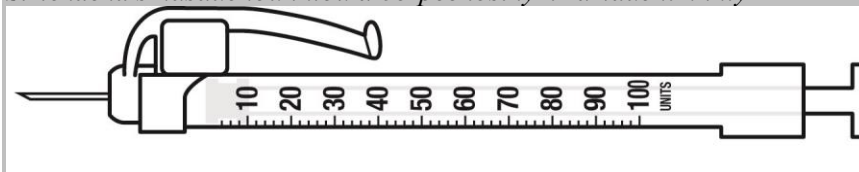
Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Jednou rukou uchopíte a nadvihnete riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz. Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kúsok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplastou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Striekačku s nasadenou ihlou bezpečne vyhodíte do uzatvoreného kontajnera. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky ju nezabudnite vrátiť do chladničky.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

## AKO SI SÁM PODAŤ INTRONA

*Striekačka s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly*



Nasledujúci návod vysvetľuje, ako si sami podáte IntronA. Prečítajte si, prosím, tento návod pozorne a postupujte podľa neho krok za krokom. Váš lekár/lekárka alebo jeho/jej zdravotná sestra vás poučia, ako si sami podáte IntronA. Nepokúšajte sa podať si liek sami, ak si nie ste istý, že rozumiete postupu a požiadavkám na podávanie sebe samému.

### Príprava

Skôr ako začnete, zhromaždite si všetky potrebné veci:

- injekčnú liekovku s IntronA injekčným roztokom;
- 1 ml striekačku s nasadenou ihlou a bezpečnostným zariadením ihly (striekačka BD SafetyGlide);
- čistiaci tampón.

Dôkladne si umyte ruky.

### Meranie dávky IntronA

Odstráňte kryt z injekčnej liekovky. Ak ide o viacdávkovú liekovku, tak budete musieť odstrániť jej kryt, len keď si budete pripravovať prvú dávku. Gumenú zátku, ktorá je na vrchu injekčnej liekovky obsahujúcej IntronA injekčný roztok, očistite čistiacim tampónom.

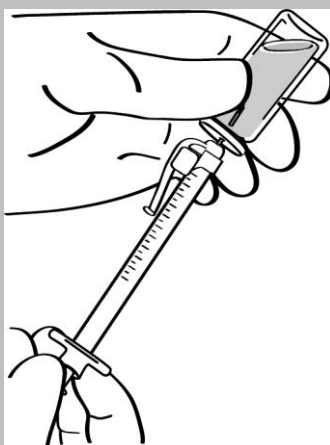
Injekčnú striekačku vyberte z obalu. Pre natočenie skosenia alebo čitateľnosť stupnice pootočte bezpečnostným zariadením ihly.

Z ihly odstráňte ochranný kryt bez toho, aby ste sa dotkli ihly, a nasajte do striekačky vzduch tým, že jej piest potiahnete až po značku, ktorá predstavuje vašu predpísanú dávku.

Rukou podržte injekčnú liekovku s IntronA zvisle bez toho, aby ste sa dotkli už očistenej gumenej zátky.

Ihlou prepichnete gumenú zátku injekčnej liekovky s roztokom IntronA a vtlačte do injekčnej liekovky vzduch.

Jednou rukou otočte injekčnú liekovku so striekačkou hore dnom. Uistite sa, že hrot ihly je v roztoku IntronA. Druhou rukou budete mať voľnú na to, aby ste pohybovali piestom. Pomaly ťahajte piest tak, aby ste nabrali do striekačky presne také množstvo, aké vám predpísal lekár (obrázok A).



Obrázok A

Ihlu vytiahnite z injekčnej liekovky a skontrolujte, či v striekačke nie sú bublinky vzduchu. Ak vidíte nejaké bublinky, striekačku podržte ihlou smerujúcou nahor, trochu potiahnite piest späť a jemne na ňu poklopte tak, aby všetky bublinky zmizli. Pomaly zatlačte piest striekačky späť na predpísanú dávku.

Objem, ktorý sa má nabrat', podľa dávky:

| Objem (ml) | Zodpovedajúca dávka (v miliónoch IU) pri použití IntronA 25 miliónov IU/2,5 ml injekčný alebo infúzny roztok |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0,25       | 2,5                                                                                                          |
| 0,5        | 5                                                                                                            |
| 1          | 10                                                                                                           |
| 1,5        | 15                                                                                                           |
| 2          | 20                                                                                                           |
| 2,5        | 25                                                                                                           |

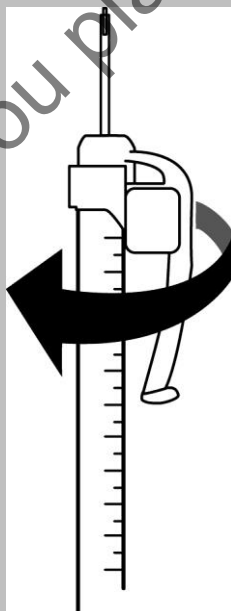
Na ihlu nasad'te jej pôvodný kryt a striekačku s ihlou odložte na rovnú plochu.

Uistite sa, že roztok má izbovú teplotu do 25 °C. Ak je roztok studený, zohrejte striekačku tak, že ju podržíte medzi dlaňami. Pred podaním skontrolujte roztok: má byť číry a bezfarebný. Nepoužite ho, ak zbadáte zmenu jeho farby, alebo ak vidíte, že sú v ňom pevné častičky. Teraz ste pripravený podať si dávku lieku.

#### Podanie roztoku

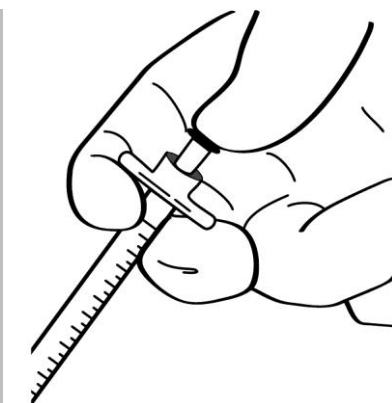
Vyberte miesto na vpich injekcie. Najlepšie miesta na vpich injekcie sú tie, kde je medzi kožou a svalom vrstva tuku: stehno, vonkajšia plocha nadlaktia (možno budete potrebovať pomoc niekoho iného, aby ste mohli použiť toto miesto) alebo brucho (okrem pupka alebo pásu). Ak ste výnimočne chudý, použite na injekciu len oblasť stehna alebo vonkajšiu plochu ramena. Zakaždým zmeňte miesto vpichu.

Zvolené miesto vpichu očistite a dezinfikujte. Nechajte ho uschnúť. Z ihly odstráňte ochranný kryt. Na uľahčenie podania injekcie sa dá bezpečnostným zariadením ihly otáčať (obrázok B).



Obrázok B

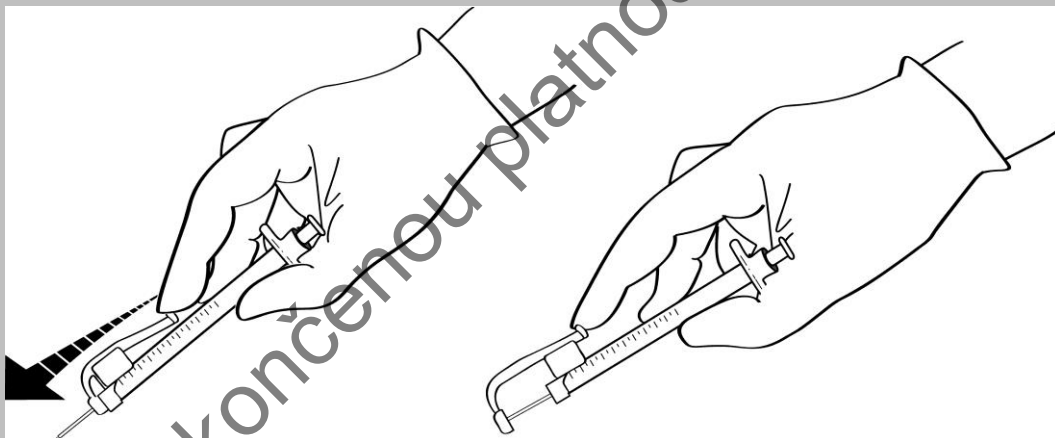
Jednou rukou uchopte a nadvihnite riasu voľnej kože. Druhou rukou držte striekačku tak, ako by ste držali ceruzku. Vpichnete ihlu do zriasenej kože pod uhlom 45° až 90°. Roztok si podajte tak, že jemne stlačíte piest až na doraz (obrázok C).



Obrázok C

Ihlu vytiahnite z kože. Na niekoľko sekúnd, ak je to potrebné, pritlačte na miesto vpichu malý kusok obväzu alebo sterilnej gázy. Miesto vpichu nemasírujte. Ak miesto vpichu krváca, prelepte ho náplast'ou.

Injekčná liekovka a injekčný materiál sú určené na jedno použitie a musia sa znehodnotiť. Po vytiahnutí striekačky z miesta vpichu aktivujte jej bezpečnostný mechanizmus tak, že posuniete bezpečnostné ramienko úplne dopredu, až kým nie je ramienko úplne natiahnuté a hrot ihly prekrytý (obrázok D). Pohľadom skontrolujte, či je ramienko úplne posunuté dopredu a hrot ihly prekrytý. Ak sa mechanizmus nedá aktivovať, vyhod'te striekačku do nádoby určenej na ostré predmety. Striekačku s nasadenou ihlou bezpečne vyhod'te do uzatvoreného kontajnera. V prípade viacdávkovej injekčnej liekovky ju nezabudnite vrátiť do chladničky.



Obrázok D

Autorizovaný zástupca:  
BD, Laagstraat 57, B-9140, Temse, Belgicko